Année 1973 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

PITIE-SALPETRIERE

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel F. COUJARD

NE LE 30 NOVEMBRE 1942 A PARIS 14°

Attaché - Assistant

- Paris VI : Histologie-Embryologie, premier cycle (Broussais-Hotel Dieu)

- Université René Descartes : Biologie humaine (Saints Pères)

Presentée et soutenue publiquement le 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES GLANDES ANNEXES DE L'OEIL

(ORBITAIRES ET EXTRA-ORBITAIRES)

PRESIDENT : MONSIEUR R. COUJARD, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

Année 1973 N°

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

PITIE-SALPETRIERE

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Michel F. COUJARD

NE LE 30 NOVEMBRE 1942 A PARIS 14°

Attaché - Assistant

- Paris VI : Histologie-Embryologie, premier cycle (Broussais-Hotel Dieu)

- Université René Descartes : Biologie humaine (Saints Pères)

Presentée et soutenue publiquement le 1973

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES GLANDES ANNEXES DE L'OEIL

(ORBITAIRES ET EXTRA-ORBITAIRES)

PRESIDENT : MONSIEUR R. COUJARD, PROFESSEUR.

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A la mémoire du Professeur Christian CHAMPY

Membre de l'Institut

Mon grand-père

dont l'immense culture et l'ouverture
d'esprit ont décidé de ma vocation.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543927_0017

A Monsieur le Professeur R. COUJARD

Mon Père et mon Patron

qui m'a proposé ce sujet de travail. Que son aide et sa compréhension trouvent ici le témoignage de ma reconnaissance filiale.

A ma Mère

Chr. COUJARD - CHAMPY

Chef de Travaux d'Histologie

En filial hommage et en signe de mon immense admiration pour avoir si bien concilié son métier et sa famille.

A mes Maîtres du Certificat de Cytologie et Histologie Générale.

Messieurs les Professeurs :

J. CHEVREAU

J.P. DADONNE

Ch. DA LAGE

P. HADJIISKY

M. MAILLET

L. OLIVIER

J. RACADOT

E. TAMBOISE.

A Mademoiselle ARION

qui m'a fait découvrir l'ophtalmologie et est responsable de l'orientation de ce Travail.

A Monsieur M. PRADES de l'I.G.R.

qui a bien voulu m'accepter et me guider dans son service de Villejuif.

A Monsieur G. THIERY du C.E.N. de Fontenay aux Roses

qui m'a accueilli dans son laboratoire de microscopie électronique et m'a formé à cette technique.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Monsieur le Professeur Ch. CABROL

Monsieur le Docteur EDELMANN

Monsieur le Docteur E. JOSEPH

Monsieur le Docteur J.A. LIEVRE

A tout le personnel du Laboratoire d'Histologie,
rue des Saints-Pères.

Et en particulier à :

Madame BEGUET

Madame DESCARPENTRIES

Monsieur N. MARCHI

Mademoiselle SALIN

Pour leur dévouement de tous les instants
et leur grande compétence.

A Michèle

A mes Frères et Soeur.

A mes Amis.

PLAN ANALYTIQUE

Page

- INTRODUCTION 1

- CHAPITRE I : Anatomie comparée 2
  - Amphibiens
  - Reptiles
  - Oiseaux
  - Mammifères.

- CHAPITRE II : Anatomie - Anatomie microscopique et embryologie des glandes péri-oculaires 8
  - Lacrymale
  - Nictitante et glande de Harder : discussion
  - Extra-orbitaires
  - Les glandules

  Tableau récapitulatif 23

- CHAPITRE III : Histologie photonique - Approches histochimiques 24
  - Le cordon mucoïde (Triton)
  - La glande lacrymale (mouton)
  - La glande nictitante (mouton - chien... rongeurs.
  - La glande de Harder
    - . Lapin
    - . Rat
  - Les glandes extra-orbitaires (zygomatique et Sus-parotidienne du rat blanc)
  - La "hardérisation".

- CHAPITRE IV : Expérimentation ..... 73 (effets de la Sympathectomie)
  - Lapin : glande de Harder
  - Rat : glande de Harder
    glande de Loewenthal (sus-parotidienne).

Page

- CHAPITRE V : La glande de Loewenthal du rat blanc en culture de tissus 90

- Données histologiques des différences sexuelles

- Les cultures chez les animaux . impubères
. adultes

- CHAPITRE VI : Ultrastructure 106

- Matériel et méthodes
- Le ruban muqueux
- La glande lacrymale
- La glande nictitante
- La glande Sus-parotidienne
- Les glandes de Harder
. Lapin
. Rat

Etude de l'Ultrastructure normale et après Expérimentation

- CHAPITRE VII : Conclusion 128

- BIBLIOGRAPHIE.

I N T R O D U C T I O N

Les annexes protectrices et lubrifiantes de l'oeil n'apparaîssent et ne se développent, à travers le règne animal, que chez les espèces les plus évoluées. Le schéma général se fixe rapidement chez certains vertébrés en un système protecteur généralement formé de trois paupières plus ou moins développées et en un système secréteur étroitement associé, composé d'un ou de plusieurs types glandulaires.

De façon générale les glandes lubrifiantes de l'oeil n'apparaîssent chez les vertébrés qu'en relation avec leur aptitude à la vie hors de l'eau (tétrapodes). En effet, l'absence de milieu aqueux nécessi- la sécrétion d'un film liquidien permettant le glissement des paupières, les mouvements propres de l'oeil entre les feuillets conjonctivaux du globe oculaire et des paupières, le drainage et l'enrobement par une substance mucoïde des corps étrangers éventuels. Toutefois la qualité des sécré- et l'aspect des glandes péri-oculaires sont très diversifiés et la complexité des annexes de l'oeil est de ce fait très variable.

Nous étudierons ici quelques grands types glandulaires principaux à l'exclusion des glandes proprement palpébrales ou conjonctivales. De même nous avons intentionnellement négligé les formations topographiquement voisines du globe oculaire qui ne lui sont pas directement annexées. C'est ainsi que le poche cutanée improprement nommée "larmier" par Blainville et qui représente chez certains ruminants une glande odorante mixte formée de lobes sudoripares et de lobes sébacés (6-18) ne sera pas envisagée dans le présent travail.

CHAPITRE I

ANATOMIE COMPAREE

Les organes de lubrification de l'oeil n'apparaissent que chez les Vertébrés auxquels nous limiterons cette étude.

• Les Acrâniens : l'Amphioxus ne possède ni paupière ni glande annexées à un oeil rudimentaire.

• Les Agnathes : les cyclostomes possèdent un oeil bien organisé et mobile mais dépourvu de paupières vraies et de glandes.

• Les Poissons : Il apparaît chez quelques espèces des replis juxta-oculaires représentant des paupières (une à trois chez les squales), sans grand mouvement propre. Il n'existe jamais de glande annexe.

• Les Amphibiens : batraciens

L'aptitude à la vie terrestre apparaît chez les amphibiens ; de ce fait ils possèdent des paupières mobiles sur la cornée. Celle-ci, avasculaire, doit être protégée contre les frottements et la dessication par un appareil lacrymal formé de deux types de glandes orbitaires : la glande lacrymale et la glande de Harder.

Ces deux glandes apparaissent en même temps mais leur importance relative est très variable (20 - 34). Notons qu'elles sont contemporaines des glandes salivaires.

Les Urodèles : c'est chez le Triton qu'apparaît le premier cordon glandulaire lacrymal. Il est situé sous la paupière inférieure et reste peu différencié. On note déjà sa présence chez le têtard, à vie purement aquatique.

Puis chez la Salamandre le ruban s'épaissit aux deux extrémités. A l'angle antérieur il se transforme en glande de Harder tandis que la partie postérieure peu différenciée contourne le globe, remonte dans la paupière supérieure préfigurant la futures glande lacrymale.

Les Anoures :

A l'angle antérieur la glande de Harder, bien différenciée en organe à grande base externe, possède deux zones distinctes : l'une périphérique est sécrétrice, l'autre centrale est excrétrice.

L'epithelium glandulaire cylindrique, possédant quelques cellules calciformes, repose sur une nappe lymphoïde. Dès ce stade la hauteur des cellules varie selon la phase de sécrétion. On trouve en même temps :

- des cellules hautes à noyau basal, quelquefois cupuliforme, dont le cytoplasme est granuleux ;
- des cellules basses à noyau rond, situé au tiers inférieur . Ces cellules sont dépourvues de lipides.

Il s'agit bien d'une glande lacrymale comme il sera précisé plus loin.

Chez les Anoures comme chez les Urodèles, l'origine des glandes lacrymales et de Harder est commune ; cependant les glandes lacrymales involuent souvent et ne seront constantes que chez les Sauropsidés.

On voit donc que même si les deux glandes orbitaires principales apparaîsent simultanément dans la lignée animale, la glande de Harder est la première à être régulièrement présente. Elle est maximale chez "Bufo".

Les gymnophiones :

Dans cet ordre l'organe de Jacobson débouche "sur le côté de la tête", par un canal dérivé du canal lacrymal primitif. Dans ce canal, près de son ouverture, se trouve un tentacule protractile humecté

par la glande de Harder (38). Chez la Cécilie qui vit dans la terre humide, l'oeil est minuscule (0,6 mm) mais sa présence associée au caractère fouisseur de cet apode entaîne un grand développement de la glande annexe.

• Les Reptiles : Dans cette classe les glandes oculaires sont d'importance variable avec prédominance habituelle de la glande de Harder.

Anapsidés ordre des chéloniens :

Les tortues possèdent à la fois des glandes lacrymales et de Harder. Paradoxalement chez les Tortues de mer le glande lacrymale est très volumineuse et possède un muscle compresseur propre (76). Elle est alors formée de tubes dichotomes disposés en éventail et doublés de cellules myo-épithéliales. Les cellules glandulaires sont cubiques avec un petit noyau rond central. Le cytoplasme contient des grains fins et abondants. Quand à l'aspect général cette glande, appendue à un court canal collecteur, ressemble à la glande de Harder du Canard et à la glande à venin du Naja.

Diapsidés : les Squamates

A - Les Sauriens : Il n'existe pas de glande lacrymale chez les agames, les caméléons ni chez les geckos à paupières annulaires. Quand aux scincoïdes ils ressemblent aux amphisbèmes.

B - Les Amphisbèmes : A l'inverse de la majorité des Sauriens ils peuvent avoir une ou deux glandes lacrymales en plus d'une glande de Harder. Cette dernière s'ouvre par un court canal près de la "Vergue" qui soutend uns membrane nictitante fixe.

C - Les Ophidiens : Ils n'ont ni paupière vraie ni membrane nictitante. Cependant la présence de la glande de Harder est en faveur d'une interpépendance moins absolue qu'on le prétend entre cette glande et la nictitante.

Si la glande lacrymale est inconstante il semble que plus l'animal a des moeurs de fouisseur plus la glande de Harder ou les glandes

voisines sont volumineuses. (Nous le retrouvons chez les gymnophiones et même chez les mammifères : la taupe).

CLOQUET a parfaitement décrit les voies lacrymales des serpents : le sac lacrymal situé derrière la lame cutanée transparente (fusion des paupières) s'ouvre par un orifice à la paroi externe des fosses nasales et la glande de Harder (ainsi que parfois la lacrymale) joue le rôle de glande salivaire accessoire. Pour CUVIER ceci ne serait vrai que chez les serpents non venimeux.

Notons enfin que chez le Boa la glande de Harder et la lacrymale ont un canal excréteur commun.

Archosauriens : Les Crocodiliens :

Chez eux, généralement, la glande de Harder est importante et ceci d'autant plus que l'espèce est fouisseuse. La glande lacrymale est quelquefois très volumineuse.

Chez les Reptiles tout n'est pas toujours conforme à ce schéma : Il existe en effet de nombreux cas particuliers. Chez quelques Sauriens il y a régression de l'appareil glandulaire ; comme celui du Triton, il se réduit alors à un simple ruban irrégulier, situé dans la paupière inférieure.

D'autres fois (Anguis Fragilis) l'anatomie est très modifiée et les deux types glandulaires voisinent.

Enfin PRINCE insiste sur le rôle complexe des glandes de Harder (et parfois des lacrymales) qui sont souvent, chez les reptiles, en relation avec l'oeil, les fosses nasales, l'organe de Jacobson et jouent un rôle salivaire.

- Les Oiseaux :

Chez les Oiseaux la glande de Harder est généralement plus importante que la lacrymale et cette dernière dépend plus souvent de la paupière inférieure que de la supérieure.

La glande de Harder est ici tubuleuse composée avec un seul canal d'union abouché à la surface de la membrane nictitante. La glande lacrymale, externe, est munie de deux à trois canaux excréteurs.

• Les Mammifères :

L'oeil des Mammifères possède trois types glandulaires principaux : la glande lacrymale, la glande de Harder et la glande sous-orbitaire importante chez les rongeurs.

Au fur et à mesure que l'on s'élève chez les mammifères, la glande de Harder s'amenuise tandis que la lacrymale prend de l'importance et qu'apparaissent des glandes lacrymales accessoires. Cependant la lacrymale fait défaut chez les rongeurs où elle est remplacée par la sous-orbitaire et d'autres glandes annexes. Elle manque aussi chez l'éléphant et les cétacés mais persiste discrètement chez les phoques.

La glande de Harder qui coexiste rarement avec la glande de la nictitante (glande "séreuse" de type lacrymal) est importante chez les herbivores et l'éléphant. Elle fut décrite pour la première fois chez le Daim.

Pour GRASSE elle serait remplacée chez le Boeuf et chez le Cheval par la glande de la nictitante.

Enfin, elle fait totalement défaut chez nombre de primates et de cheiroptères. GIACOMINI prétend l'avoir rencontrée à l'état de quelques éléments glandulaires chez un Boshiman. Celui-ci possédait en outre un petit cartilage à l'angle interne de l'oeil, vestige de la nictitante au niveau de la caroncule. Il semble qu'il s'agissait plutôt (et de ce fait) de la glande de la nictitante. Cette supposition est étayée par le dessin qu'il en donne d'après microscopie, et qui rappelle nettement une glande lacrymale.

Pour terminer, et insister de nouveau sur le rôle de la vie terrestre dans la maintenance des glandes péri-oculaires, notons que ces organes peuvent manquer dans des espèces très évoluées.

C'est le cas, outre les Monotrèmes, chez les Pinnipèdes et les Cétacés où les glandes de Harder peuvent disparaître aussi totalement que les lacrymales et où d'ailleurs l'immobilité des paupières entraînes jusqu'à la disparition des glandes de Moebomius.

CHAPITRE II

ANATOMIE - ANATOMIE MICROSCOPIQUE

EMBRYOLOGIE DES GLANDES PERI-OCULAIRES

Ici encore nous nous bornerons à mentionner le larmier des ruminants sans le considérer comme une glande annexe de l'oeil puisqu'on retrouve son équivalent en des localisations très diverses selon les espèces de mammifères (sommet de la tête chez la chauve-souris, glande juxta auriculaire de l'éléphant, périanale du chien, inguinale chez le lapin, glande interdigitale du chevreuil, antibrachiale des lémuriens, fente lombaire du pécari etc...).

Cependant nous étudierons rapidement dans ce chapitre les nombreuses glandules de la conjonctive tant sur le plan anatomique qu'anatomo-microscopique.

I - LA GLANDE LACRYMALE :

On n'entend par glande lacrymale, que les organes individualisés formés d'un conglomérat de lobules d'un type bien particulier (à l'exclusion de multiples acini individuellement dispersés autour de l'oeil) et situés dans une zone bien précise de l'orbite.

Chez les vertébrés où cette glande est particulièrement bien développée, elle se situe habituellement en position latéro-dorsale, externe par rapport au globe dont elle subit l'empreinte. La position

externe de cette glande permet de la différencier de la glande de Harder souvent fort semblable. La lacrymale généralement tubulo alvéolaire possède plusieurs canaux excréteurs.

Chez l'homme, il s'agit d'un organe finement grenu de texture serrée et de couleur gris-rosée, rouge ou chamois selon son degré d'activité et son irrigation. La forme générale est celle d'une petite amande.

Le plus souvent la glande lacrymale possède deux lobes distincts dont les rapports sont variables comme le sont la disposition et le nombre des canaux excréteurs.

- Le lobe orbitaire ou glande lacrymale principale (glande innommée de Galien - lacrymale supérieure de Rosenmüller - lacrymale orbitaire de Cruvelhier) se situe chez l'adulte dans la fossette lacrymale de l'os frontal tandis que chez l'enfant elle se situerait un peu en deçà de cette loge. Sa forme est ovoïde à grand axe oblique en dehors en bas et en arrière ; ses dimensions sont de 20 mm x 12 mm x 5 mm d'épaisseur pour 60 cg à 1 gr. En fait le poids varie de 0,3 à 3,5 grammes et semble plus important chez la femme (78). La glande répond : en haut au périoste de la fosse lacrymale ; en bas et en dedans à la face supérieure du releveur de la paupière (zone antéro-externe) ; en bas et en dehors au tendon et à la gaine du releveur ainsi qu'à la gaine du muscle droit supérieur ; en avant au septum orbitaire ; enfin en arrière à la graisse orbitaire. Son bord antérieur est à 3 mm de l'arcade du releveur mais peut la dépasser. Le "ligament" suspenseur de ce lobe est un complexe formé de tractus fibreux antéro postérieurs suivant nerfs et vaisseaux. On décrit un "ligament" supérieur et un "ligament postérieur", mais il semble souvent que le lobe principal soit situé dans une sorte de dédoublement du périoste orbitaire (1 - 52).

Les canaux dont le nombre a été très discuté se dirigent en bas et en avant vers le fornix conjonctival (zone externe). Leurs orifices mêlés à ceux du lobe accessoire se disposent en une ligne parallèle au tarse supérieur (donc un peu en avant du cul de sac conjonctival) à 0,5 cm de celui-ci (les canaux des 2 lobes fusionnent souvent).

- Le lobe palpébral : (lacrymale accessoire - glande lacrymale inférieure de Rosenmüller ou glande de Rosenmüller) ne possède pas de capsule propre. Il est en effet formé de 15 à 40 lobules plats disposé de haut en bas dans la paupière supérieure le long de la zone supéro-externe du cul de sac conjonctival. L'ensemble mesure 10 mm x 7 x 1 et chaque lobule est isolé des autres par une discrète capsule conjonctive. Ce lobe répond par sa face supérieure au releveur et au droit supérieur - par sa face inférieure à la conjonctive palpébrale. Son bord externe peut parfois dépasser l'angle externe de la paupière. Son bord interne répond au bord externe du releveur de la paupière.

Les canaux excréteurs nés de la face interne du lobe principal traversent le lobe palpébral de façon variable. TILLAUX décrit deux types anatomiques : dans le cas le plus fréquent, (13 cas sur 15) décrit précédemment, le lobe principal et le lobe accessoire sont contigus, seulement séparés par le tendon du releveur de la paupière. Le nombre des canaux excréteurs, variable chez le même individu d'un oeil à l'autre, est de 3 à 5 pour le lobe principal et de 4 à 12 pour le petit lobe (27). Dans l'autre type anatomique (2 cas sur 15), les deux lobes sont continus par leur partie postérieure. Dans ce cas une partie des canaux du lobe accessoire se jette dans les canaux principaux. SAPPEY décrit alors 3 à 5 canaux pour le lobe accessoire et 4 à 12 pour la "glande principale". En outre, dans les deux types, il est fréquent que la glande soit flanquée d'un petit groupe glandulaire interne ou externe ayant son canal propre.

L'anatomie microscopique permet de découvrir des canaux intralobulaires de 2ème ordre, des canaux intralobulaires de 1er ordre, des canaux interlobulaires et des canaux collecteurs à adventice fibreuse en deux couches.

Vascularisation :

L'artère lacrymale branche de l'ophtalmique passe hors de l'anneau de Zinn, elle donne une branche externe qui se dédouble et une branche interne très importante.

L'artère lacrymale suit le bord supérieur du droit externe et atteint la glande par sa face supéro-externe ; une branche ressort par le bord antérieur pour donner deux artères palpébrales externes. Les anastomoses très serrées expliquent l'intense vascularisation de la glande qui se fait en partie par l'artère sous orbitaire.

Les veines ont une disposition variable, on peut estimer à 33 % le sang veineux repris par le système ophtalmique, à 10 % le sang repris par le sinus carotidien. Le reste, soit 57 %, est du ressort des veines musculaires et est drainé par les veines vorticineuses.

Le plus souvent une veine principale d'origine supéro-interne draîne la veine de la glande palpébrale et une importante partie de la glande principale. Une veine accessoire draîne la zone postéro-inférieure du grand lobe. Il est important de noter que la sang veineux de la glande lacrymale est mêlé au sang veineux des os et muscles voisins.

Les lymphatiques s'acheminent vers les glanglions faciaux préauriculaires et parotidien profond.

Les nerfs : le nerf lacrymal nait de l'ophtalmique de Willis, il s'anastomose au maxillaire supérieur et distribue des rameaux à la glande, à la paupière et à la conjonctive. Le rameau orbitaire du maxillaire supérieur reçoit une anastomose du lacrymal. Ce dernier peut être double ou absent. On décrit en outre des anastomoses avec le nasal et la pathétique (inconstantes) et avec un filet issu du ganglion ophtalmique (constant). Le mécanisme de sécrétion est discuté.

L'altération du parasympathique ne modifie que peu la sécrétion lacrymale : peut-être est-elle seulement un peu moins riche en produits séreux. Le parasympathique provient du noyau lacrymal par le facial, le grand pétreux superficiel, le nerf vidien, fait relai au ganglion splénopalation pour atteindre la glande par l'anastomose lacrymo-orbitaire (le rameau orbitaire provient du frontal).

Le rôle du sympathique est contesté ; tout au plus jouerait-il un rôle excitant ou modérateur discret. On incrimine enfin le centre bulbaire réflexe et le centre des couches optiques dans le pleur psychologique.

Embryologie :

La glande lacrymale dans son ensemble provient d'une prolifération du cul de sac conjonctival dans la partie temporale du fornix supérieur. Cette prolifération apparaît vers le 70ème jour sous forme de 5 à 6 bourgeons (à cette époque les paupières sont ou vont se souder). Après une seconde poussée ils sont 6 à 10 vers le 4ème mois et sont alors bien isolables. Ils se divisent parfois et s'épaississent en massue . Au stade de 40 mm une plaque mésodermique scinde la glande en deux : c'est le futur tendon du releveur de la paupière. A 55 - 60 mm les bourgeons devenus contournés se creusent tandis qu'il en apparait de nouveaux pour la portion palpébrale.

Chez l'embryon de 25 cm la glande est tubuleuse ramifiée. Elle aura sa forme définitive plus tardivement et les larmes n'apparaissent que 6 semaines à 3 mois après la naissance. En effet, à la naissance si la glande a presque son aspect adulte elle n'est pas encore mature.

Il est à noter que les voies lacrymales sont indépendantes du complexe glandulaire (ce seraient l'équivalent des canaux sensoriels cutanés des vertébrés aquatiques).

L'absence de glandes lacrymales est très rare, DEJEAN, HERVOUET et LEPLAT citent 4 cas. La glande se développe en effet en l'absence totale d'oeil ou d'ébauche oculaire. Il existe quelques rares dysfonctions et anomalies familiales et on cite un cas où un canal excréteur s'ouvrait à 5 mm en dehors et 2 en dessous de l'angle externe de l'oeil.

Espèces animales :

- Chez le chat, la glande volumineuse est proche du limbe et les artères sont larges.

- Chez le chien, la glande est ancrée au zigomatique.

- Chez le cheval, elle entoure tout l'hémiglobe supérieur extrêmement vascularisé.

- Chez le boeuf, elle possède deux lobes distincts et est souvent parsemée de cellules pigmentées (peu nombreuses chez l'homme). On a pu compter 5 canaux sur une glande et 12 sur l'autre d'un même animal.

- Chez le mouton, elle n'aurait que deux canaux.

- Le lapin enfin, posséderait une lacrymale presque circulaire dont la face inférieure est plaquée sur la glande de Harder. Ses canaux seraient très fins.(Nous n'avons, pour notre part, jamais rencontré de glande lacrymale organisée chez le rat ni chez le lapin mais quelques acini diffus : dans la paupière en particulier).

II - LA GLANDE DITE DE HARDER

LA GLANDE DE LA MEMBRANE NICTITANTE

Historique :

La glande décrite en 1964 par HARDER aurait été découverte par WHARTON en 1656. Cependant tous les auteurs s'accordent à la nommer "glande de Harder" puisque celui-ci en a fait la description princeps chez le Cerf et chez le Daim où il la distingue nettement de la glande lacrymale. Retrouvée ensuite chez les Oiseaux il apparaît clairement que ses aspects anatomique et histologique ne présentent aucune unité. ANGELY en 1803 consacre sa thèse à la glande de Harder. Il décrit chez le lapin deux zones différente la "par superior minor et albida" et la "pars inferior major et rubicunda". MILNE EDWARDS astime que la glande de Harder dépend plus ou moins directement de la membrane nictitante et qu'elle fait défaut chez les espèces dépourvues de cette membrane. Pour lui la sécrétion obtenue est un mucus plus ou moins épais. WENDT considère que la glande de Harder se retrouve sur la membrane nictitante des rongeurs mais que chez le boeuf elle correspond à la lacrymale. Mac LEOD est le premier à parler de la "glande de la membrane nictitante" (appelée parfois glande nictitante) mais il la confond avec la glande de Harder en un même organe. Il signale le rapport étroit chez quelques animaux entre la glande de Harder et la lame cartilagineuse de la nictitante. On peut dire qu'à partir de Mac LEOD la confusion entre les glandes nictitante

et de Harder sera la règle quelques soient les critères de différenciation évoqués. KOMOCKI chercher à clarifier la nomenclature en considérant les petits éléments séreux de la nictitante et l'amas postérieur au cartilage comme des glandes en tous points identiques à la lacrymale. Pour lui la glande de Harder du cobaye ou du rat est nettement distincte de ces glandes séreuses et on doit éviter de nommer" glande de Harder "toutes les glandes de l'angle interne de l'oeil sans distinction. PETERS décrit la glande de la nictitante comme un organe situé à la partie médiane de la 3ème paupière et s'enfonçant dans l'orbite. Il la sépare des glandules du type "glande lacrymale" qu'on y retrouve aussi et décide de ne désigner sous le nom de glande de Harder que le "type de glande à large lumière et à epithelium cubique" (cette idée sera reprise bien plus tars). Pour lui les deux lobes de la glande de Harder du lapin correspondent à deux glandes différentes. LOEWENTHAL retrouve chez le hérisson une glande de Harder à sécrétion grasse possédant des acini séreux. Chez le lapin la glande nictitante est située sur la partie externe du cartilage qui soutend la membrane : il estime donc que ces deux glandes sont distinctes mais reconnait qu'aucune ne peut être ramenée à un seul type sécrétoire.

LUTZ cependant considère la glande de Harder du porc comme une glande de la nictitante éloignée secondairement de son point d'origine. Il propose de nommer glande nictitante la "pars anterior" et glande de Harder la "pars posterior gludulae membranae nictitantis". Des études plus tardives montrent que les sécrétions des deux lobes harderiens du lapin sont chimiquement identiques et qu'il est fréquent de trouver des lobules roses dans la "pars albida" et des bancs dans la "pars rubicunda". On parle alors de deux aspects correspondants à deux stades sécrétoires. DUBREUIL partage un temps cette opinion (élaboration du produit de sécrétion dans la partie blanche puis produit définitif dans la partie rouge) avant d'estimer que la zone blanche correspond à la glande de Harder et la rouge à la glande de la nictitante.

Plus récemment DUBOC considère que la glande de Harder du lapin est formée de deux lobes ayant chacun sa propre sécrétion grasse et qu'il n'y a pas de raison pour voir dans l'un d'eux une glande de la nictitante.

D'autres auteurs au contraire voient dans le lobe blanc, l'équivalent histochimique d'une lacrymale et dans le rose une nictitante. PRINCE enfin en 1960 décrit la glande de Harder en situation nasale ou postérieure et plus ou moins en relation avec la membrane nictitante. Cette glande peut posséder deux lobes, et peut être intriquée à la glande de la nictitante. Il distingue quatre types de sécrétion possibles :

- Les glandes de Harder à sécrétions lipidiques (roses, elles sont les plus fréquentes).
- Les glandes de Harder muqueuses.
- Les glandes de type séro-muqueux;
- et les glandes mixtes mêlant les types précédents.

STAMMER, qui décrit des cellules pigmentaires dans la glande de Harder des reptiles et des oiseaux non domestiques, considère que le type de sécrétion dépend du mode de vie et que sa quantité varie avec l'âge et le rythme saisonnier.

En définitive, on différencie la glande de Harder et la glande nictitante par leur position relative bien qu'elles aient même origine. La glande de Harder serait une formation propre, anatomiquement isolable, à distance de la 3ème paupière. La nictitante au contraire se disposerait de façon plus diffuse autour de la lamelle qui prolonge depuis le milieu de son bord concave le croissant cartilagineux de la membrane nictitante.

MORPHOLOGIE :

La morphologie de la glande de la membrane nictitante et sa position sont donc variables : 12 x 10 x 2,5 mm chez le chien où elle peut être très allongée pour 9 x 15 mm chez le chat où elle est triangulaire.

Il en est de même pour la glande de Harder qui mesure 41 x 26 mm chez le boeuf et est située au sommet de l'orbite tandis que chez le porc elle se situe hors du cône musculaire en position infra-latérale dans la fosse ptérygo-palatine. Sa forme est alors celle d'un haricot de 36 x 22 x 11 mm. La masse relative de la glande de Harder peut être

importante 0,70 gr pour la "pars rubicunda" et 0,25 pour la "pars albida" du lapin tandis que chez le rat avec 0,35 à 0,40 gr, elle représente plus de 0,1 % du poids du corps et est plus lourde que le globe oculaire.

Les vaisseaux et les nerfs qui desservent la glande de Harder et la glande de la nictitante proviennent des systèmes lacrymaux.

L'embryologie :

L'embryologie de ces glandes serait superposables à celle de la glande lacrymale tout en étant semble-t-il un peu plus précoce.

EN RESUME :

De l'étude des descriptions que nous avons rapidement citées il résulte que les auteurs intéressés par ces glandes ont eu des opinions souvent contradictoires non seulement sur la nature des glandes orbitaires annexes de l'oeil, mais aussi sur leur nombre. CUVIER en décrit deux mais PETIT en trouve quatre. ANGELY voit deux lobes dans la glande de Harder du lapin mais TADDEI n'y voit que deux stades sécrétoires d'autres y ont vu deux glandes distinctes. Enfin, Mac LEOD confond en une seule la glande de Harder et la glande de la nictitante tandis que DUBREUIL les distingue nettement.

Notre étude ne se voulant pas anatomique nous nous sommes contentés de citer les opinions diverses espérant trouver une éventuelle classification grâce à l'étude histologique.

III - LES GLANDES EXTRA-ORBITAIRES ANNEXES DE L'OEIL :

Les glandes sous-orbitaires oculaires semblent propres aux rongeurs et à certains insectivores (chez le chien la glande juxta-auriculaire serait buccale). LOEWENTHAL le premier a décrit un certain nombre de glandes situées derrière l'arcade zigomatique et bien individualisa-

bles chez l'animal nouveau-né. Elles reposent sur le buccinateur, le temporal et possèdent parfois une aponévrose propre. L'une d'entre elles peut être étroitement associée à la parotide. D'après LOEWENTHAL elle serait remplacée chez l'homme par un vestige ; la boule graisseuse de Bichat. L'auteur déclarant y avoir rencontré quelques reliquats glandulaires.

1 - LA GLANDE SOUS-ORBITAIRE :

La glande sous-orbitaire (parfois appelée sous orbitaire supérieure ou mieux "sous orbitaire interne" - sous orbitaire oculaire interne ou glande zigomatique oculaire) est pour LOEWENTHAL une glande lacrymale annexe qui s'ouvre à la commissure externe de l'oeil et peut remplacer une lacrymale principale absente (Rat blanc). La sous orbitaire interne est embryologiquement indépendante de la glande lacrymale et apparaît chez le lapin avant celle-ci, en même temps que la glande de Harder. Chez le Cobaye, glande lacrymale et glande sous orbitaire oculaire interne sont accolées et les canaux fusionnent secondairement. On pourrait parler de "glande lacrymale inférieure", 3ème lobe de l'organe principal. LOEWENTHAL nomme parfois la sous orbitaire oculaire interne : "glande zigomatique oculaire" et la glande buccale voisine "glande zigomatique buccale" - (Il nous faut citer cette dernière pour l'écarter de notre étude, il s'agit en effet d'une glande muqueuse parfois dénommée "glande molaire" qui jouxte étroitement la zigomatique oculaire et débouche dans la cavité buccale au niveau de la 3ème molaire).

Nous préférons nommer la glande sous-orbitaire interne :"glande zigomatique oculaire" pour éviter toute confusion avec la glande sous-orbitaire externe (parfois précisée : inférieure) que nous étudierons plus loin et dont les canaux excréteurs fusionnent avec la précédente. En effet la situation externe ou interne, supérieure ou inférieure de ces glandes est discutable et il nous parait plus simple de choisir une nomenclature très tranchée.

2 - LA GLANDE "ORBITAIRE" EXTERNE :

La glande "orbitaire" externe (glande de Loewenthal - orbitaire supérieure - extra orbitaire ou à proprement parler "sous orbitaire externe"), sera envisagée ici sous les noms de glande (oculaire) sus-parotidienne dans l'esprit d'une clarification évoqué plus haut. Cette glan- est considérée par LOEWENTHAL comme une glande lacrymale propre au rat et à la souris en particulier et remplaçant, elle aussi, la glande lacrymale proprement dite.

COLLIN et FLORENTIN, à propos du polymorphisme nucléaire, étudient la glande oculaire sus parotidienne : il s'agit pour eux d'une glande dont les 3 canaux excréteurs se jettent dans le cul de sac conjonctival externe après avoir reçu la canal excréteur de la glande zygomatique oculaire (ou sous-orbitaire interne), glande de même nature - GUYESSE PELISSIER reprend la même description de cette glande difficile à isoler de la parotide.

BAQUICHE fait l'historique de la glande sus-parotidienne et cite la terminologie employée à son propos. Il reprend la description de LOEWENTHAL : " Il existe chez le rat blanc, encore une glande, mais située en avant de la racine de l'oreille et dont les conduits excréteurs se rendent également au cul de sac conjonctival inférieur. Elle touche en arrière à la racine de l'oreille, en bas à la parotide et correspond par sa face interne à la région la plus postérieure du muscle masseter et une petite partie adjacente du muscle temporal". Elle mesure 14 mm x 5 mm x 2 mm et est de couleur plus foncée que la parotide ainsi que l'est la zygomatique oculaire. On peut considérer avec BAQUICHE que les deux sous-orbitaires oculaires correspondent aux deux lobes éloignés d'une même glande.

La vascularisation de cette glande est assurée par les vaisseaux temporaux superficiels. L'innervation étant du ressort du nerf facial et du trijumeau.

Embryologie :

C'est chez la souris que LOEWENTHAL a le mieux décrit le développement des deux glandes sous orbitaires oculaires ("interne" et "externe"). Chez l'embryon de 20 mm il trouve à l'angle externe de l'oeil un canal unique dont l'origine est l'epithelium conjonctival. De ce canal naîtront deux glandes ; la glande interne (zygomatique oculaire) étant plus petite et subordonnée au développement de l'externe (sus parotidienne). Rappelons que ce développement s'effectue en même temps que celui de la glande de Harder.

Pour souligner la complexité des problèmes touchant les glandes extra-orbitaires dites "annexes de l'oeil" il faut indiquer les fréquentes contradictions relevées dans la littérature au sujet de l'anatomie et de la terminologie de ces glandes. L'imprécision ou la méconnaissance de ces problèmes est la règle. Citons en particulier le travail important de PRINCE et Collaborateurs (1960) qui mentionnent la "sous orbitaire" du lapin sans l'étudier particulièrement parce qu'elle "ne se rattache pas directement au globe oculaire" ! Ils précisent cependant que la "sous orbitaire" du chat (assimilable à la glande zygomatique du chien qui débouche au niveau de la dernièer molaire supérieure) est une glande salivaire. Enfin, l'histophysiologie n'est pas, elle non plus, d'un recours absolu puisque TEIR parle d'une "hardérisation" (formation de vésicules au dépens d'acini) des sous orbitaires oculaires chez les rats mâles de 18 mois.

NOTE :

On ne s'étonnera pas des confusions multiples mentionnées ici quand on saura que LOEWENTHAL lui-même, dans ses descriptions princeps des glandes sous-orbitaires à successivement publié des articles, modifiants, annulant ou infirmant avec autorité (et celà à quelques jours d'intervalle) ses analyses précédentes. Dès lors on pardonnera les "découvertes" de glandes de Harder et de sus-parotidiennes en situations aberrantes, par exemple la description de glande de Harder sur la nictitante du mouton ...

IV - LES GLANDULES LUBRIFIANTES ANNEXES DE L'OEIL :

Nous mentionnerons encore ces glandules de disposition et de fréquence très variables, principalement étudiées chez l'homme (27). Dans le présent chapitre, nous nous bornerons à les situer brièvement.

On les a souvent décrites d'après leur localisation (tarse, fornix, conjonctive bulbaire ...) mais il nous semble plus logique de les étudier en fonction de leur aspect anatomo-microscopique.

1 - Les glandes acineuses du tarse et du fornix :

Dans ce groupe on distingue essentiellement les glandes de Krause localisées dans le tissu conjonctif qui entoure les culs de sac supérieur et inférieur. Ces glandules sont disposées en deux arcades, la supérieure comprenant 8 à 20, voire 42 unités, l'inférieure n'en ayant que de 2 à 5. Les plus volumineuses de ces formations se trouvent le long du cul de sac supérieur au voisinage de la glande lacrymale de Rosenmüller d'une part et vers l'angle interne d'autre part. La disposition globale est donc en "sablier" dont les plus gros éléments mesurent 3 mm x 0,5 mm et peuvent parfois prolonger la glande de Rosenmüller.

Le deuxième groupe formé des glandes de Wolfring (glandes acino-tarsales - glandes de Ciaccio) est disposé dans la paupière supérieure le long du tarse mais on peut trouver des acini isolés au centre même des glandes de Moebomius. Leur taille est variable et va de l'acinus isolé à des formations voisines en volume de la glande de Rosenmüller. Leur nombre est de 2 à 5 mais elles seraient absentes une fois sur deux.

Ces deux glandes de Krause et de Wolfring sont acineuses-séreuses histologiquement et embryologiquement identiques aux glandes lacrymales (notons qu'elles sont plus importantes chez l'enfant que chez l'adulte).

On doit les considérer comme les "lacrymales accessoires de Krause et de Wolfring" au même titre que les glandes nictitantes, de Rosenmüller, et à la limite les extra-orbitaires du rat sont des lacrymales accessoires.

2 - Les glandes tubuleuses oculo et palpébro-conjonctivales :

Ici encore on isole deux groupes d'importance variable mais de même type histologique.

Les glandes de Henle (glandes sous conjonctivales ou groupe oculo-palpébral) se disposent dans la conjonctive des deux paupières. Elles forment des sillons plus ou moins sinueux et ramifiés de 0,4 mm. On doit parler ici de fausses glandes ou de cryptes conjonctivales de type muqueux. Certains auteurs ont voulu y voir l'équivalent chez l'homme de la glande de Harder (en ce qu'elle peut-être muqueuse dans certaines espèces).

Les glandes de Manz ne se voient que chez les jeunes individus et pourraient faire défaut chez l'homme. Il s'agit ici encore de cryptes en sillons parcourant la conjonctive du globe. Les "glandes" de Manz sont encore plus simples que les cryptes décrites par Henle.

3 - POPOFF a étudié l'embryologie de ces diverses glandules qu'elles soient acineuses ou en crypte. Il décrit chez l'embryon de 8 cm,5 un renflement adénogène destiné à donner les glandes de Zeiss et Moll, mais ce n'est qu'à 14 cm qu'apparaissent des glandes muqueuses en bourgeon intra-épithéliaux. A 18 cm ces glandes s'invaginent. A 26 cm les cellules sont muqueuses (à part quelques unes en voie de maturation qui sont pseuso-séreuses). A 29 cm il s'agit d'acini bien formés, de type muqueux futures glandes en sillon de Henle ou de Manz. (Les glandes de Wolfring-Ciaccio apparaissent de façon analogue mais seulement chez le foetus de 33 cm). Il note qu'un foetus anencéphale de 48 cm présente des glandes tubulo-alvéolaires ou des cryptes de type adulte. Le foetus normal possède donc des glandes acineuses muqueuses au niveau du tarse essentiellement, qui par régression des cellules glandulaires et allongement en sillon donneraient les glandes de Henle. POPOFF suppose que leur rôle serait de remplacer la sécrétion lacrymale qui ne se produit que tardivement.

Nous écarterons enfin de cette description les glandes que l'on peut trouver au niveau de la caroncule. Elles correspondent en effet aux glandes de Krause ou de Wolfring (glandes lacrymales accessoires).

De même nous ne ferons que citer les glandes non lubrifiantes du globe oculaire que sont les glandes de Zeiss, de Moll et de Moebomius.

	NOM DE LA GLANDE	LOCALISATION HABITUELLE	ASPECT MICROSCOPIQUE	ASPECT SECRETOIRE	ESPECES PRIVILEGIEES	CAS PARTICULIERS
GLANDULES	Cordon lacrymal	paupière inférieure	Tubulo-acineux	muqoïde	Triton *	Début de différenciation chez la salamandre
	Glande lacrymale	→ supéro-externe -intra-orbitaire → Inféro-externe	acineux	Séreux	Mouton *	Absente chez les : - Rongeurs - monotrèmes - mammifères marins
			Tubuleux	Séreux	Sauropsidés	
	Glande lacrymale accessoire	paupière supérieure	acineux	Séreux	Mammifères supérieurs	Homme = glande de Rosenmüller
	Glande Nictitante	membrane nictitante	acineux	Séreux	Mouton *	Absente chez les : - primates
	Glande de Harder	intra-orbitaire et inféro-interne	Alvéolaire ou Tubuleux	Lipidique	Rongeurs	Deux lobes différents chez le Lapin * Un seul chez le rat * Importante chez les Fouisseurs
				séro-muqueux muqueux	Sauropsidés	
	Glande de Loewenthal	extra-orbitaire et juxta-parotidienne	acineux	Séreux	Rat - Taupe ...	Polymorphisme chez le rat blanc *
	Glande zygomatique oculaire	extra-orbitaire et juxta-zygomatique	acineux	Séreux	Rat - Taupe ...	Polymorphisme chez le rat blanc *
	Glande de Krause	Fornix	acineux	Séreux	Primates	Importante chez l'enfant
	Glande de Wolfring	Tarse	acineux	Séreux	Primates	Importante chez l'enfant
	Glande de Henle	Conjonctive palpébrale	cryptes	muqueux	Homme	Equivalent chez l'homme d'une glande de Harder muqueuse ?
	Glande de Manz	Conjonctive bulbaire	Sillons	muqueux	Jeunes mammifères	Absence (?) chez l'homme

→ Nous avons volontairement éliminé les glandes palpébrales de Zeiss - Moll et Moebomius ainsi que le "Larmier"

* = Animaux étudiés pour cette glande

CHAPITRE III

HISTOLOGIE PHOTONIQUE

ET

APPROCHES HISTOCHIMIQUES

A - LE CORDON LACRYMAL MUCOÏDE DIFFUS

Première manifestation glandulaire juxta oculaire, et déjà présent chez le têtard, ce cordon mucoïde est le propre du Triton.

Bien que l'on considère parfois les urodèles comme moins primitifs que les apodes dans le cadre de l'évolution, il nous a semblé que le triton présente le matériel le plus apte à servir de point de départ en ce qui concerne les glandes annexes de l'oeil. En effet la Cécilie possède une volumineuse glande, compacte dont on conçoit l'importance, malgré la très petite taille de l'oeil, du fait des moeurs fouisseuses de cet apode. Dès lors on peut le considérer sur le plan physiologique comme un organe très spécialisé en glande de Harder.

De même les anoures possèdent des glandes dites de Harder anatomiquement isolables (et déjà suggérées chez la Salamandre).

Le cordon mucoïde, non différencié à ses extrêmités, se situe dans l'épaisseur et à la base de la paupière inférieure, à égale distance des faces cutanées et conjonctivales. Il est formé de tubules parfois ramifiés en deux ou trois tubulo-acini à la base de la paupière.

Ces tubules se prolongent chacun par un canal assez rectiligne qui se dirige vers le bord libre de l'organe.

Les tubules mesurant environ 400 à 450 µ x 85 µ et sont formés de cellules cylindriques, hautes, disposées en une seule couche et limitant une lumière irrégulière de 5 à 50 µ de diamètre. Toutes les cellules glandulaires sont du même type, ce qui avec la taille des unités secrétrices permet de différencier le cordon lacrymal des glandes cutanées à venin voisines.

Ces cellules mucoïdes sont cylindriques (35 x 7 µ) à noyau basal allongé dans le sens de la cellule (7 x 12 µ) ou parfois écrasé contre la base de la cellule si celle-ci est plus basse. Les colorations nucléaires sont médiocres et montrent le plus souvent une chromatine épaisse et périphérique mal dessinée. De rares noyaux sont de volume plus important et parfois vacuolaires.

Le cytoplasme mucoïde montre des granules de 2 µ colorables à l'hématoxyline et au P.A.S. sur un fond spumeux. Le hyaloplasme est métachromatique à pH 4,2 mais se colore mal au bleu alcian à la différence des cellules mucoïdes des glandes à venin ou du revêtement palpébral. Le mucicarmin confère au cytoplasme une teinte pâle peu significative.

Les canaux sont bordés par des cellules cubiques à noyaux ronds dont l'apex contient parfois des granulations P.A.S. positives.

Les cellules glandulaires et les cellules des canaux ne contiennent pas de graisses figurées.

Enfin le conjonctif palpébral est un peu densifié autour des éléments glandulaires en une vague capsule délicate et irrégulière parcourue par quelques très fins capillaires.

B - LA GLANDE LACRYMALE

A défaut de pouvoir étudier la glande lacrymale humaine nous avons choisi celle du mouton. On considère en effet que, les rongeurs mis à part, les mammifères domestiques possèdent des glandes lacrymale semblables à celles de l'homme : en particulier les ovins.

La glande lacrymale est un organe en amande, compact, homogène de 28 x 20 x 4 mm pouvant présenter un hile vasculaire important. La capsule qui l'entoure est constituée d'un tissu conjonctif très fin ; elle envoie de rares et discrets septa primaires qui cloisonnent faiblement la glande. Ces travées conjonctives, grêles d'emblée, sont parfois renflées en ilots périvasculaires ou péricanalaires. On peut ainsi situer (sur une coupe passant par le grand axe de la glande) une dizaine de canaux extra-lobulaires, de rares artérioles et veinules et d'assez nombreux filets nerveux de diamètre important. On peut enfin voir quelques délicats septa secondaires.

Les cellules adipeuses sont rares, essentiellement sous capsulaires, proches d'un vaisseau au sein du conjonctif septal, ou par groupes de quatre ou cinq adipocytes intraparenchymateux. De toutes façons la glande ne présente jamais l'aspect hétérogène d'une parotide, nettement plus riche en graisse chez le même animal.

Le stroma glandulaire enfin, pauvre en tissu conjonctif banal, est d'une extraordinaire richesse en lymphocytes et surtout en plasmocytes. Cela ayant été retrouvé chez différents animaux il semble s'agir d'une propriété physiologique de la glande.

Les unités sécrétoires tubulo-acineuses, présentent côte à côte des acini à la lumière régulière et étroite (12µ) et des tubules à lumière allongée souvent anfractueuse atteignant 50µ .

L'aspect général est celui d'acini séreux moins sombres que ne le sont ceux de la parotide (celà a été retrouvé aussi bien chez le mouton que chez la chauve-souris). Les cellules sont plus cylindriques que côniques du fait de leur nombre (8 au minimum dans un acinus) et parce qu'elles respectent une lumière d'au moins 6 à 10µ . Elles mesurent 15 à 25 µ pour une base de 8 - 12 µ . Elles reposent sur une épaisse basale PAS + régulière et bien visible dont elles sont séparées par des cellules myoépithéliales aux noyaux bien nets. C'est en effet dans la glande lacrymale du mouton que ces cellules ont été décrites (Boll cité par DUBREUIL). L'hématoxyline ferrique nous a permis de retrouver la forme de ces cellules avec leurs prolongements sombres caractéristiques.

Les cellules sécrétrices :

Elles sont disposées en une seule couche continue et reposent sur la basale et sur les cellules myoépithéliales. Elles sont hautes et bordent une lumière de taille variable. Leur nombre varie de 8 pour un acinus à 20 dans un tubule et leur forme passe alors de celle d'une pyramide tronquée à celle d'un prisme (rappelons que dans la parotide 6 cellules pyramidales ou coniques bordent un acinus à lumière virtuelle).

Les noyaux :

Ils sont vésiculeux, ovalaires, parfois déprimés, très souvent encochés. Leur affinité tinctoriale est extrêmement variable : parfois très chromatiques et peu analysables, ils peuvent aussi être clairs, montrant alors 2 à 3 mottes chromatiniennes périphériques accolées à une membrane nucléaire, fine dans ce dernier cas. On peut noter ces deux images extrêmes dans deux cellules voisines.

Les noyaux possèdent un ou deux nucléoles assez distincts et volumineux. Bien que DUBREUIL affirme avoir vu des mitoses dans des glandes lacrymales humaines (pathologiques il est vrai) nous n'en avons pas rencontré chez le mouton. Cependant il n'est pas rare d'observer des cellules binucléées.

La taille des noyaux les plus vésiculeux et les plus clairs atteint généralement 8µ sur 5µ . (Mais nous avons pu observer à plusieurs

reprises des noyaux bien sphériques et clairs de 18 à 20 µ).Situés le plus souvent dans le tiers basal de la cellule ils sont morphologiquement intermédiaires entre ceux d'une glande muqueuse et ceux d'une glande séreuse classique, quoique beaucoup plus proches de ces derniers. Ils peuvent être aplatis et disposés transversalement, refoulés contre la base de la cellule ou, plus rarement, allongés selon son grand axe dans la zone médiane (cellules pauvres en grains : cellules "sombres" ou "obscures").

Le cytoplasme :

Avec les colorations les plus banales le cytoplasme des cellules de la glande lacrymale apparaît acidophile et légèrement aréolaire. On distingue nettement des mailles cytoplasmiques assez larges dans la majorité des cellules. Quelques unes, plus nettement acidophiles, montrent un cytoplasme rose vif, homogène ; elles correspondent aux cellules obscures, c'est-à-dire dépourvues de grains et donc plus colorables.

Il est à noter que les grosses mailles cytoplasmiques visibles à l'hématéine-éosine-safran après fixation au liquide de Bouin-Hollande semblent être le reflet soit d'une fixation trop brutale soit d'une fusion optique de mailles plus petites. En effet une fixation au liquide de Champy suivit d'une discrète coloration sur coupe très fine montre un cytoplasme aux mailles multiples et plus étroites limitées par de minces travées cytoplasmiques.

Les cadres cellulaires couramment observés, sont nets, aussi bien dans les acini que dans les canaux ; ils sont souvent moins visibles au niveau des tubules. Mais c'est essentiellement dans les tubules que l'on peut trouver, au contraire, des images de canalicules intercellulaires assez courts, n'atteignant pas la zone du noyau. Ces images existent dans quelques acini où elles peuvent atteindre la zone para nucléaire et s'y bifurquer semblant pénétrer dans chaque cellule.

De ce fait, la présence ou l'absence de cadres cellulaires, de grains, la taille et surtout la situation de ces derniers, leur quantité etc... modifient nettement la forme des cellules des tubulo-acini.

C'est ainsi que l'on peut voir des cellules à cytoplasme homogène (les cellules sombres) étroites, disposées en "couloir" avec un noyau parallèle au grand axe. Elles peuvent présenter des grains apicaux, assez peu nombreux, et dans ce cas prendre une forme en "massue" leur apex faisant hernie dans la lumière. Les autres cellules, plus fréquentes, sont globuleuses ou côniques, leur cytoplasme est aréclaire, riche en grains prenant l'hématoxyline ferrique. Leur apex dilaté, fait saillie dans la lumière, mais moins nettement que dans les formes en "massue". Ces cellules gonflées, claires possèdent un noyau qui peut être rond et encoché ou parfois basal et déprimé, orienté perpendiculairement au grand axe de la cellule.

DUBREUIL affirme l'existence de centrosomes, mais il paraît difficile de se montrer catégorique quand à leur présence.

Les colorations au fer après fixation osmique, nous ont permis d'observer les grains de sécrétion des cellules glandulaires (lacrymales). Ces grains de taille variable prennent l'aspect d'une fine poussière ou de granulations denses pouvant atteindre la taille d'un nucléole au maximum. Sur des colorations topographiques banales nous avons pu voir des grains entourés d'une zone cytoplasmique plus claire que le reste de la cellule mais il ne nous a pas été donné d'observer les "grains envacuolés de ségrégation" des anciens auteurs. Il semble bien qu'une bonne fixation à l'acide osmique ou au liquide de Champy ne donne pas d'image de rétraction du cytoplasme et que les mailles cytoplasmiques plus petites sont alors intégralement occupées par les grains de sécrétion.

La taille des grains ne nous semble pas pouvoir servir utilement à la classification des cellules glandulaires. Il existe en effet des intermédiaires entre les grains les plus fins et les grains de taille moyenne souvent apicaux. Les rares images de gros grains semblent dues à des empâtements de colorant autour de granulations voisines. Il est ainsi fréquent de n'observer que des grains dits "fins" sur une préparation au fer bien différenciée, à l'exception des cellules pourvues de grains à l'apex seulement, qui semblent à la fois un peu plus gros et un peu plus sidérophiles.

La distribution générale des grains n'est pas plus caractéristique. On note un grand nombre de cellules à grains fins, diffus dans tout le cytoplasme ; elles sont la majorité. D'autres cellules présentent des grains un peu plus épais et apicaux, et des grains fins dans le reste du cytoplasme. Il peut donc exister des populations granulaires intriquées ainsi que toutes les formes de transition entre grains fins et grains épais, sans oublier la faible proportion de cellules obscures.

La seule classification qui nous semble possible serait mixte, tenant compte de la taille et de la situation des grains. Il va de soi qu'elle est quelque peu artificielle.

Pour simplifier on retiendra quatre aspects principaux dont la fréquence irait en décroissant.

Aspect A : Cellules claires, larges, à grains fins et diffus ;

Aspect B : Cellules claires, larges, à grains fins centraux et grains moyens apicaux ;

Aspect C : Cellules plus sombres en "massue" présentant des grains moyens à l'apex seulement ;

Aspect D : Cellules très sombres étroites "en couloir" et sans grain apparent.

Des colorations à la fuchsine paraldéhyde oxydée de Gomori ont mis en évidence la zone apicale des cellules acineuses et des cellules des petits canaux en colorant les grains moyens. Les cellules des tubules sont parfois colorées comme les cellules acineuses mais le plus souvent la teinte est diffuse et plus pâle. Il peut enfin exister des acini à coloration identique à celle des tubules, ils présentent parfois une cellule vivement colorée in toto au milieu de cellules plus claires.

Nous avons retrouvé une disposition semblable après réaction au PAS. Cette méthode dessine le pourtour de la lumière des petits canaux et de quelques acini, de façon très intense. D'autres fois les acini sont plus légèrement colorés et de manière diffuse. Les cellules PAS + isolées sont rares. On note enfin que dans les canaux à epithelium cubique bi-stra-

tifié, la couche cellulaire superficielle est souvent occupée par de gros grains PAS + ainsi que l'est le produit d'excrétion situé dans la lumière.

Le Bleu Alcian a montré des images un peu semblables mais la base des cellules était plus colorée que par le PAS. La teinte bleue était plus diffuse, ne dessinant pas nettement les grains (fins dans les meilleurs cas), et en cela elle se superposait à des colorations au muci-carmin. Il est à noter que les grains colorés étaient parfois épais faisant penser à des grains empâtés par la coloration.

Une coloration mixte PAS - Bleu Alcian permet de préciser quelques points. On trouve des acini entièrement bleus et moyennement colorés ainsi que l'est la majorité des tubules où les cellules sont plus cubiques. D'autres acini sont rouges et peu colorés. Enfin les acini riches en cellules hautes à grains apicaux (aspect B et C) prennent dans cette zone une coloration qui va du bleu violacé au pourpre intense tandis que la base des cellules est bleutée. Le produit d'excrétion situé dans les lumières reste rouge vif (ces images rejoignent les idées de Kuhnel).

Des colorations à l'Azan n'ont rien montré de caractéristique et le violet de gentiane n'a coloré intensément que quelques grains essentiellement apicaux.

La recherche de gouttelettes lipidiques osmiophiles intracytoplasmiques nous a montrée quelques images assez fines, dont les plus grosses atteignent 3 fois la taille des plus gros grains. Elles sont dispersées sans régularité, en petit nombre dans toute la glande. De nombreuses cellules en sont dépourvues d'autres en contiennent 2 à 3. Nous ne les avons pas retrouvées dans une parotide du même animal.

Les mitochondries :

Des colorations mitochondriales ont montré des images filamenteuses parallèles, situées selon le grand axe de la cellule de part et d'autre du noyau. Ces images cependant sont rares. Le plus souvent les mitochondries sont fragmentées, granuleuses et assez diffuses, soit autour du noyau soit même dans les noeuds de cytoplasme dans la zone moyenne de la cellule.

L'appareil de Golgi :

Après fixation au Champy et méthode de Kollatchev, l'appareil de Golgi apparaît assez épais et granuleux lorsqu'il est sus nucléaire. On peut parfois le voir en position sous et latéro-nucléaire, il est alors plus fin et peut former un véritable berceau sous le noyau : On le voit ainsi dans les cellules larges et actives à grains fins. Enfin on peut le voir filamenteux et sus nucléaire dans quelques cellules. Il est à noter que l'appareil de Glogi nous a semblé particulièrement net dans les cellules de la glande lacrymale.

L'ergastoplasme :

L'ergastoplasme est en général discret et beaucoup moins visible que dans les acini séreux de la parotide. Il est bas, en position infra-nucléaire. Les colorations au violet de crésyl et au bleu de toluidine le présentent comme inhomogène (rarement il se prolonge jusqu'à côté du noyau) et inconstant d'une cellule à sa voisine. Une coloration banale ne montre pas de zone basophile en périphérie d'un acinus.

Les canaux :

Il est difficile de situer avec précision les canaux intralobulaires. Anatomiquement, ils font suite directement aux images de tubules à lumière étoilée qui correspondent en fait à des ramifications en tubulo acini appendues aux voies excrétrices. Dans ces zones de transition on observe les canaux les plus fins, circulaires en coupe transversale. Ils se composent d'une assise de 6 à 8 cellules bordant une lumière bien ronde. Ils sont de ce fait très semblables à des acini mais leur forme plus arrondie et leurs cellules plus basses à noyaux médians les en différencient. Les cellules des canaux intralobulaires sont assimilables à des cellules décrites plus haut sous le type B, riches en grains apicaux de taille moyenne et très PAS +. On note à leur niveau une absence de canalicules intercellulaires tandis que les cadres cellulaires sont systématiques. On trouve encore à ce niveau des cellules myoépithéliales. Il n'existe pas de canaux striés faisant suite à ces images et il est rare d'observer des canaux intralobulaires plus grands à une couche de cellules cubiques possédant un noyau central et n'étant pas PAS +. Ces canaux sont ovoïdes à lumière étroite.

Les canaux extralobulaires, en nombre restreint sont d'emblée de diamètre important et sont généralement arrondis, bordés de deux couches cellulaires. La couche la plus superficielle peut contenir quelques grains apicaux PAS +, et présente des cellules caliciformes intercalées au milieu de cette population de petites cellules homogènes.

Une recherche des phosphatases alcalines permet de les situer dans les cellules myoépithéliales où elles sont intenses, un peu à la base de quelques cellules glandulaires (contamination possible par les cellules myoépithéliales) et surtout à l'apex des canaux même interlobulaires. On en distingue plus rarement à l'apex de quelques tubules.

L'aspect si particulier de la glande lacrymale, glande séreuse assez claire à noyaux souvent déprimés et dépourvue de canaux striés nous a conduit à la comparer, aux glandes trachéales de l'homme.

On décrit en effet dans ces glandes mixtes, séro-muqueuses, des cellules qui nous semblent morphologiquement voisines de celles de la glande lacrymale. Ces cellules d'aspect séreux sont qualifiées d'"aquipares" et se présentent comme spumeuses et claires, leur noyau déprimé étant plutôt basal. Les glandes trachéales sont dépourvues de canaux striés.

Nous avons pu colorer dans les cellules aquipares des grains apicaux PAS + (coloration mixte PAS - Bleu Alcian) et quelques gros grains violacés et apicaux eux aussi tandis que le fond du cytoplasme est plutôt bleuté. Les cellules sont regardées par H. Kaneko comme des cellules à sécrétion albumineuse, et il est possible de considérer les cellules lacrymales comme des cellules de même type.

On peut en effet retrouver le même type de grains dans les deux cas. Kaneko en microscopie électronique a pu observer l'origine glogienne des grains des cellules aquipares, or nous avons noté plus haut l'importance du réseau de Golgi dans la glande lacrymale. Enfin, dans les deux cas la sécrétion est riche en albumine, très diluée dans le milieu liquide, l'ergastoplasme est discret et il n'existe pas de canaux striés.

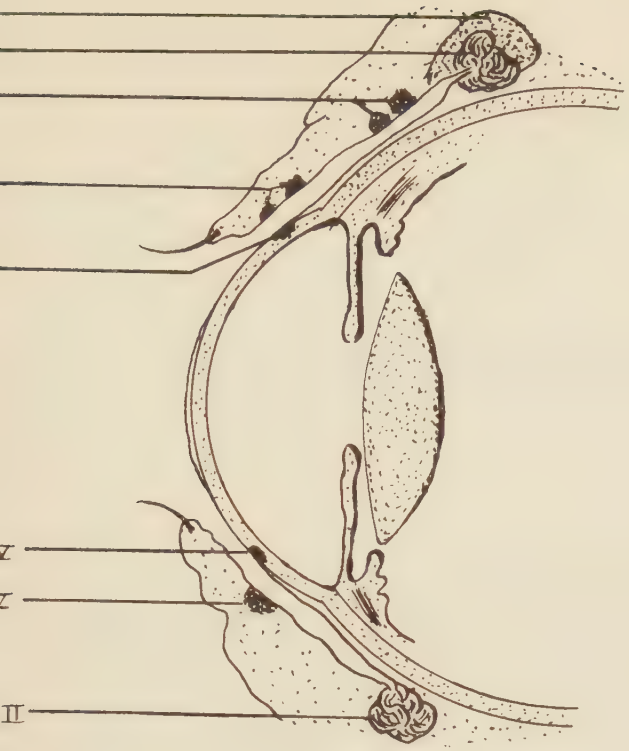
La vascularisation de la glande lacrymale est assurée par un lacis capillaire très serré et homogène, circulant dans un tissu conjonctif ex-

trêment restreint mais très riche en plasmocytes. Il est curieux de situer dès le faible grossissement les quelques ilots conjonctivo vasculaires grâce à leur extrême densité optique. Elle résulte d'une espèce de tissu de granulation formé de cellules libres (plasmocytes - lymphocytes - rares polynucléaires) qui enrobe les capillaires et masque le délicat tissu conjonctif banal qui charpente la glande.

La réticuline est disposée en un réseau très serré, formé de fibres fines et peu nombreuses mais réparties régulièrement autour des acini et très peu dans le conjonctif. Ce réseau régulier entoure acini et canaux au niveau de leur basale et il en part de très fines fibres anastomotiques. Les spetas en sont presque totalement dépourvus y compris dans les zones riches en cellules libres.

Nous avons déjà signalé le nombre important de filets nerveux de bonne taille inclus dans les septas, surtout au niveau du hile. Une technique à l'osmium-iodure de potassium nous a montré l'exceptionnelle richesse en prolongements nerveux péri-acineux, prolongements assez tortueux et épais tandis que les canaux excréteurs sont soulignés par des fibres nerveuses plus fines et plus régulières. Enfin nous avons observé de véritables images de "pelotons" nerveux entre 3 ou 4 acini adjacents.

LES GLANDULES ANNEXES DE L'OEIL



I : glande lacrymale palpébrale
II : glande de KRAUSE
III : glande de WOLFRING
IV : glande de HENLE
V : glande de MANZ

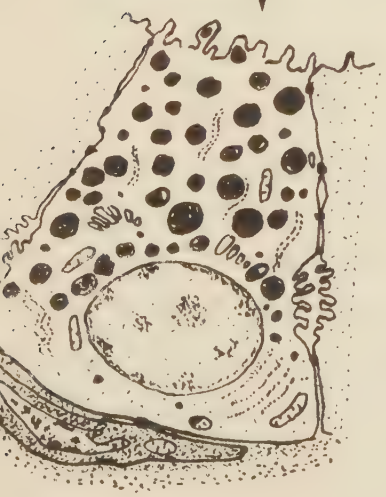
(d'après DUBREUIL - modifié -)

ASPECTS CELLULAIRES DANS LES ACINI DE GLANDE LACRYMALE DE MOUTON

TYPE B

TYPE C

Schéma d'après
microscopie optique



Correspondance d'après
micrographies électroniques

C - LA GLANDE DE LA MEMBRANE NICTITANTE

Puisque l'homme est dépourvu de membrane nictitante, il pouvait sembler indifférent d'étudier la glande de la nictitante chez une espèce particulière plutôt que chez une autre. Cependant notre choix ayant été guidé vers les ovins pour l'analyse de la glande lacrymale il nous a paru logique de comparer ces deux glandes chez le même animal. C'est pourquoi nous avons effectué notre travail sur le mouton essentiellement et secondairement sur le chien afin d'éviter tout cas particulier.

De taille importante la glande nictitante du mouton est une formation très ramassée. Elle mesure 22 x 14 x 5 mm, c'est-à-dire qu'elle est un peu plus épaisse que la glande lacrymale principale. Sa forme est lenticulaire et elle se situe autour du cartilage de la membrane nictitante dans sa zone la plus nasale et sur ses deux faces (antérieure et postérieure). Elle est d'un abord très facile pour le prélèvement.

Il faut cependant noter que cette glande peut s'enfoncer profondément vers le bord nasal et en bas de l'orbite et se continuer plus ou moins avec la glande de Harder (chez le chien) dont elle est microscopiquement fort différente.

Dès le faible grossissement la glande nictitante apparaît plus lobulée que la lacrymale, par des travées conjonctives qui joignent une capsule anatomiquement mal différenciée au périchondre du massif cartilagineux médian. Ce périchondre épais et régulier, presque tendiniforme, émet des prolongements radiés assez régulièrement disposés vers la capsule. Celle-ci, parfois épaisse, peut être remplacée par de nombreuses cellules adipeuses. Ces adipocytes dissocient la périphérie de l'organe isolant quelques lobules à distance dans l'épaisseur de la membrane nictitante.

Les septa conjonctifs larges et réguliers, sont élargis en ilôts autour des nombreux canaux extralobulaires. De fréquents septa secondaires grêles sont visibles, infiltrés ainsi que tout le stroma conjonctif de lymphocytes, plasmocytes et de quelques mastocytes ; ces cellules libres sont moins nombreuses que dans la glande lacrymale.

Les vaisseaux et les nerfs sont ici assez discrets sauf au niveau de la capsule elle-même. Enfin, les petits canaux intra parenchymateux à lumière ronde et epithelium cubique sont souvent entourés d'une épaisse gaine de tissu conjonctif lamellaire dense.

Le parenchyme a un aspect général un peu plus acidophile que celui de la lacrymale et il est plus riche en cellules adipeuses (amis moins que ne l'est la parotide). Les unités sécrétoires sont tubulo acineuses composées avec au maximum quelques images tubulo-alvéolaires. La lumière des acini est plus importante que celle des acini lacrymaux, celle des tubulo alvéoles est anfractueuse et les parois sont souvent affrontées. Les cellules sécrétoires reposent sur quelques cellules myoépithéliales et sur une épaisse basale PAS +.

Les cellules sécrétrices :

Ces cellules sont disposées en une seule couche continue, leur nombre varie avec la taille de l'élément glandulaire ainsi que leur forme. Les cellules acineuses sont presque prismatiques et mesurent 22µ x 9µ tandis que le fond des anfractuosités des tubules ramifiés est bordé de cellules tronc-coniques de 15µ x 15µ .

Les noyaux :

Les noyaux sont généralement denses mais mieux analysables que les noyaux sombres des cellules lacrymales. Leur forme est variable entre des limites plus étroites : ils peuvent être ronds ou ovoïdes, très exceptionnellement cupuliformes. Les noyaux ovales correspondent à deux types cellulaires distincts, on les voit allongés selon le grand axe des cellules étroites très acidophiles (dégranulées) ou au contraire à la base des cellules larges riches en grains et dans ce cas leur axe est perpendiculaire au grand axe cellulaire.

La chromatine est dense enrichie de trois ou quatre croutelles périphériques, les nucléoles sont fréquents et bien nets.

La disposition des noyaux rappelle donc celle que l'on observe dans les cellules d'acini séreux avec cependant une position souvent basale n'entrainant que rarement une transformation de la forme globuleuse en un aspect déprimé. Enfin, les noyaux de la glande nictitante sont très exceptionnellement encochés.

Le cytoplasme :

Le cytoplasme est très finement aréolaire et fortement acidophile. Les mailles cytoplasmiques fines sont absentes de quelques cellules dégranulées, "en couloir", à noyau allongé selon leur grand axe. Ces cellules parfaitement superposables au cellules sombres de la glande lacrymale ont un cytoplasme très colorable par les techniques courantes mais sont assez rares. Les cadres cellulaires sont peu fréquents hors des zones précanalaires et hors des canaux. De ce fait l'apex des cellules bombe légèrement dans la lumière et l'on observe un grand nombre de canalicules intercellulaires souvent bifurqués. Les limites latérales des cellules sont toujours bien visibles.

Les grains de sécrétion colorables au fer sont ici très nombreux, très fins et homogènes - peu de cellules en sont dépourvues. Etroitement accolés ils se massent souvent à l'apex cellulaire sans le déformer. On ne voit donc pas dans la nictitante de cellules en massue mais plutôt des cellules à apex bombé souligné par une zone richement colorée qui peut parfois donner une fausse impression de "cuticule".

En général les grains envahissent tout le cytoplasme sus nucléaire lui conférant un aspect poussiéreux et homogène, dépourvu d'agrégats. On ne voit pas de grains épais ni de vacuoles de ségrégation mais une disposition des grains en colonnes et à distance des limites latérales des cellules donne un aspect caractéristique, longitudinalement strié, au cytoplasme.

Les aspects cellulaires artificiellement décrits dans la glande lacrymale, par simple souci de clarté sont ici peu reconnaissables

bien que les cellules de la nictitante soient très proches de celles décrites précédemment. Tout au plus, retrouve-t-on des cellules en couloir et des cellules à population homogène de grains soit sous nucléaires et diffus soit sus nucléaires avec densification en bordure apicale.

Les colorations faites parallèlement à celles qui ont été pratiquées sur les cellules de la glande lacrymale montrent en moyenne des images identiques, différentes à la limite par de légers détails. Tout d'abord les cellules d'un acinus sont souvent toutes au même stade : ainsi une coloration au PAS ne montre que de rares cellules PAS + isolées (sauf dans les canaux excréteurs).

L'aspect général d'une préparation au PAS est en outre plus pâle, d'une part parce que les grains semblent se colorer moins franchement de l'autre parce que les acini PAS + sont plus rares. Les grains colorables se disposent généralement soit à l'apex des cellules soit sans le cytoplasme sus nucléaire à distance semble-t-il des membranes cellulaires latérales.

Une réaction au Bleu Alcian montre au contraire un aspect plus bleuté que sur la glande lacrymale. Ici la coloration est localisée en diverses petites zones glandulaires mais les cellules sont riches en grains intensément colorés. L'ensemble PAS - Bleu Alcian donne une image montrant de nombreux grains bleus, quelques grains violets et de rares grains rouges. Tous sont de petite taille.

La Fuchsine paraldéhyde met bien en évidence les grains apicaux des tubules pré-canalaires et si les acini colorés sont relativement rares, les cellules le sont très intensément : celà recouvre les colorations au Bleu Alcian et laisse supposer ici une plus grande richesse en muco-substances sulfatées acides qu'au niveau de la glande lacrymale du même animal. Notons enfin que la topographie de ces colorations au sein d'une cellule est superposable à celle qui a été décrite précédemment.

Une fixation osmique montre des gouttelettes lipidiques osmiophiles plus nombreuses et plus volumineuses que celles qui ont été vues

dans la glande lacrymale, mais la quantité de lipides des cellules des tubulo-acini reste relativement peu importante si ce n'est dans quelques acini isolés.

Les mitochondries :

Elles se présentent le plus souvent en grains sus nucléaires, mais on rencontre quelques images filamenteuses parallèles disposées selon le grand axe cellulaire au niveau des tubules non encore ramifiés. Peut être cette disposition est-elle la cause de l'alignement des grains parfois observé à ce niveau.

L'appareil de Golgi :

Après fixation au liquide de Champy et coloré en même temps que sur une préparation de glande lacrymale, l'appareil de Golgi apparaît plus discret, diffus et moins bien individualisé. En position sus et latéro-nucléaire il se dispose souvent au voisinage de la membrane plasmique. Jamais nous n'avons observé les belles images denses et lamellaires qui soulignent si bien tous les noyaux des cellules d'un même acinus lacrymal. Dans la glande nictitante au contraire la révélation de l'appareil de Golgi est plus inconstante et dans les cas les meilleurs nous n'avons pas remarqué l'étroite relation avec le noyau décrite précédemment, pas plus que les formes purement latéro, voire sous-nucléaires observées plus haut.

L'ergastoplasme :

L'ergastoplasme au contraire, quoique discret, est mieux dessiné que dans les cellules de la glande lacrymale. Il est un peu plus allongé et plus feuilleté, mais reste exclusivement sous nucléaire. Il est particulièrement net dans les tubules non ramifiés et les cellules prismatiques.

Les canaux :

Les canaux intra-lobulaires, images de tubules épais, bien ronds à lumière circulaire correspondent histologiquement à la zone glandulaire non encore divisée ni renflée en acini. Ils sont plus faciles à situer que dans la glande lacrymale parce qu'un peu plus nombreux

et plus volumineux. Ils sont bordés de 8 à 12 cellules très acidophiles claires, et assez basses, riches en grains. Un deuxième type de canal se rencontre vers la partie de la glande située au contact de la base du cartilage. Il s'agit de formations à lumières plus larges, souvent déformées, bordées de cellules cubiques ou même pavimenteuses dont seule la région apicale est soulignée par quelques grains. A ce niveau, il n'existe plus de canalicules intercellulaires mais au contraire on observe de nombreux cadres cellulaires. Ces canaux parfois soulignés d'une couronne conjonctive sont très PAS +.

Les canaux extra-lobulaires entourés d'un conjonctif très dense sont d'abord arrondis bordés d'une couche unique de cellules pavimenteuses banales. Vers la périphérie de la glande, sur la face interne de la membrane nictitante on rencontre un ou deux grands canaux à lumière irrégulière et importante (200µ x 80µ) formés de deux couches cellulaires. Les cellules basales sont cubiques et la couche superficielle est formée de cellules prismatiques, très hautes à noyau très allongé en palissade. L'apex de ces cellules se colore intensément en pourpre après réaction au PAS. Enfin au milieu de ces cellules prismatiques on rencontre de nombreuses cellules caliciformes.

Comme pour la lacrymale, les phosphates alcalines se situent au niveau des cellules myoépithéliales et à la base de quelques cellules glandulaires. L'apex des cellules des canaux en est très riche ainsi que l'espace inter-cellulaire des canaux de taille inférieure ou égale à celle des acini. Les zones tubuleuses de la glande sont parfois riches en phosphatases acides à l'apex des cellules et surtout dans les canalicules inter-cellulaires. Peut-être la zone tubuleuse la plus distale des acini joue-t-elle déjà un rôle canalaire.

La vascularisation de cette glande nictitante est assurée par des artères à paroi musculaire épaisse, cheminant dans les septa tandis que les veines ont une paroi très fine malgré leur large lumière. Les capillaires interacineux sont nombreux et de petite taille.

Les nerfs cheminent avec les vaisseaux, ils sont un peu plus fins que ceux de la glande lacrymale. Leurs terminaisons au niveau des tubulo-acini se disposent en un faisceau épais déformé en croissant

à un pôle d'une unité sécrétrice et au voisinage des grosses cellules. De ces bouquets massifs partent quelques grêles fibres nerveuses amyéliniques de calibre homogène et non variqueuses qui enveloppent les acini sans toutefois tisser de réseau complet autour d'eux à la différence de ce qui est la règle dans la glande lacrymale.

La charpente réticulinique enfin est diffuse, un peu plus épaisse et plus irrégulière que dans la glande lacrymale.

Nous avons eu l'occasion d'observer plusieurs membranes nictitantes de chien, et de façon constante il y a été reconnu une glande d'aspect mixte à priori. Situé autour du cartilage de la membrane et à sa base essentiellement, le parenchyme glandulaire est principalement composé de tubulo-acini avec quelques aspects vésiculaires. Les cellules glandulaires rappellent celle d'une lacrymale de mouton en plus claires et plus éosinophiles. On peut y rencontrer quelques rares noyaux de grosse taille.

Le cytoplasme apparaît spumeux et présente de très nombreux grains diffus P.A.S +. Avec une double coloration PAS - Bleu Alcian ces grains sont selon les cas d'une teinte bleu-violacée ou simplement bleu franc.

A côté de ces images, on note en plein parenchyme et parfois sans interposition de septa conjonctifs, des figures assez différentes. Celles-ci, souvent proches de la partie fixe du cartilage et s'étendant de façon discontinue sur ses deux faces (le plus souvent sur la face interne) sont formées d'acini à lumière régulière et large. Les noyaux y sont clairs, très arrondis toujours réguliers et en situation plus haute que dans le reste de l'organe. Le cytoplasme est particulièrement clair, peu colorable et spumeux sauf à l'apex des cellules où il est occupé par de rares grains légèrement PAS +.

Une recherche des lipides nous a montré que le cytoplasme très spuneux est plutôt moins riche en graisses soudanophiles que celui des cellules formant la majorité du parenchyme. Il semble donc qu'il y ait à ce niveau une simple image de dégranulation de la glande, et non pas une deuxième glande intriquée.

Ainsi l'organe semble avoir des secteurs d'activité où toutes les cellules sont au même stade. Cette étude rapide a été suggérée par une remarque de Melle Duboc estimant que la glande nictitante peut être à travers les espèces :

- de type lacrymal
- de type hardérien
- ou mixte.

Or les cellules de la zone qui s'éloigne histologiquement le plus de la glande lacrymale sont peu riches en lipides soudanophiles et dépourvues de biréfringence à l'inverse des cellules de la glande de Harder que nous retrouverons plus loin. Ces éléments n'ont donc rien de hardérien au moins chez le chien. Cependant l'auteur dit en avoir rencontré voisinant avec des cellules riches en lipides dans les lobes d'une glande (non précisée) du chien. Au maximum on peut supposer qu'un même prélèvement intéressait la nictitante et un prolongement de la glande de Harder.

CHEZ LES RONGEURS :

Il existe chez le lapin, et à moindre importance chez le rat, des acini séreux (quoique très clairs en leur centre) groupés dans les paupières, la nictitante, ou parfois dans le tissu conjonctif périoculaire.

Selon la définition de Dubreuil, il n'est pas possible de les considérer comme des glandes lacrymales puisqu'ils sont diffus et non regroupés ni encapsulés en organe. Il faut les regarder comme des glandules accessoires d'importance variable selon les animaux. Ainsi chez le lapin ils peuvent parfois se disposer en anneau diffus plus ou moins complet autour du globe, parfois au contraire ils sont regroupés en petits amas.

Chez le rat ces acini sont le plus souvent discrets et situés dans la paupière. Ainsi bien que la majorité des anciens auteurs et que tous les anatomistes nient l'existence de glande de type lacrymal chez les rongeurs (domestiques essentiellement), certaines études ont cependant été menées en microscopie électronique sur la "glande lacrymale du rat". En l'absence de toute précison topographique il faut supposer que ces travaux ont été effectués sur les glandules diffuses, équivalentes soit de "glande de la nictitante" soit de glandes de Krause.

Nous avons ainsi observé chez le lapin quelques éléments glandulaires intrapalpébraux ou situés entre la glande de Harder et le départ de la membrane nictitante. Les unités secrétrices sont tubulo-acineuses, formées de cinq à douze cellules d'aspect parfois hétérogène. La plupart de ces cellules a un noyau basal rond et est d'une extraordinaire richesse en ergastoplasme basal, radié autour de l'acinus tandis que quelques autres, intercalées entre les précédentes ont un aspect plus muqueux avec un noyau déprimé et très densifié. Ces dernières cellules sont colorables à leur apex par le vert lumière. Enfin, de rares cellules sont éosinophiles et dégranulées.

C'est au sein de ces acini que nous avons remarqué pour la seule fois dans les glandes annexes de l'oeil la présence de très beaux canaux striés éosinophiles faisant suite à de nombreux passages de Boll.

Ainsi ces glandule offrent-elles un aspect général séreux avec ergastoplasme en cocarde (en périphérie des acini) coexistant avec des images mucoïdes de l'apex de toutes les cellules et en particulier de certaines d'entre elles où le noyau confirme nettement cette flexion muqueuse (mais il n'existe pas d'images en croissant de Gianuzzi et les cellules mucoïdes ne se regroupent pas).

Une recherche de la métachromasie au bleu de toluidine à pH 4,2 s'est avérée discrètement positive au niveau de quelques acini et à l'apex des canaux de petit calibre. Une coloration au PAS-bleu Alcian montre enfin une teinte rougeâtre diffuse à la base des cellules des acini avec quelques grosses granulations pourpres-violacées

dans les cellules plus nettement muqueuses et surtout de fines granulations franchement bleutées, tassées à l'apex des tubules pré-canalaires et des canaux striés. Ces aspects très nets sont donc topographiquement différents de ceux qu'on observe dans les glandes de mouton bien qu'il soit impossible d'affirmer qu'il existe ici deux types cellulaires distincts. En effet on rencontre toutes les images de transition entre les cellules à apex mucoïde et celles à ergastoplasme bien net d'une part et d'autre part on y retrouve aussi des cellules para-muqueuses ou muqueuses. Signalons enfin la présence de cellules myoépithéliales qui doublent la zone secrétoire jusqu'aux canaux striés dont la présence dans une glandule de type lacrymal est surprenante.

D - LA GLANDE DE HARDER

Bien qu'il puisse sembler logique d'étudier les glandes séreuses sus-parotidienne et zygomatique oculaire à la suite de la glande lacrymale (et de son équivalent de la membrane nictitante) ce chapitre sera consacré à la glande de Harder. En effet si les deux glandes sous orbitaires remplacent et rappellent chez le rat blanc une lacrymale absente, elles sont susceptibles d'évoluer en formes "pseudo-hardériennes" qu'il serait difficile de décrire avant la vraie glande de Harder qui est en outre de distribution plus générale à travers les espèces.

Découverte en 1656 (42) cette glande a été décrite par Harder chez les cervidés. L'anatomiste Suisse avait remarqué une glande volumineuse, friable, pourvue d'un canal propre et retrouvée ensuite chez les oiseaux et chez les mammifères. Très tôt on nota le polymorphisme macroscopique de cette formation le plus souvent rougeâtre mais parfois jaune "semblable à de la graisse" (73) Angely décrit ensuite chez le lapin deux lobes distincts la "pars superior minor et albida" et la "pars inferior longe major et rubicunda", ces notions hélas ont été ensuite rendues plus incertaines par les nombreux auteurs qui nommaient "glande de Harder" jusqu'à la nictitante du chameau tandis que d'autres considéraient au contraire le lobe rose du lapin comme une glande nictitante. Enfin Peters à qui il faut rendre hommage décida de ne désigner sous le nom de glande de Harder que les glandes "à large lumière et à epithelium cubique", mais il fut peu suivi.

Dans le présent travail nous avons étudié la glande de Harder chez le lapin et chez le rat où elle est du type vésiculeux alors qu'elle est tubuleuse ches les oiseaux (60).

1 - CHEZ LE LAPIN :

La glande de Harder est volumineuse, elle se situe le long de la paroi interne et sur le plancher de l'orbite, s'étendant dans le cône musculaire, tandis que son extrêmité antéro-interne atteint la base de la membrane nictitante. Son poids avoisine le gramme.

Le lobe rosé et inférieur pèse 0,700 gr. chez l'adulte tandis que le lobe blanc (en fait de couleur chamois chez le lapin saigné) plus compact pèse 0,300 gr. Ces deux lobes sont anatomiquement distincts l'un de l'autre grâce à une très infime membrane conjonctive qui, en se laissant facilement dilacérer, permet parfois de les séparer. En immersion dans les liquides fixateurs usuels les comportements des deux parties de la glande sont fort différents. Les fragments de lobe rosé flottent en surface et rapidement les fixateurs incolores (formol-glutaraldéhyde etc...) deviennent lactescents. Au contraire les fragments de lobe blanc tombent au fond du flacon.

Le canal excrêteur commun suit la face interne du cartilage de la nictitante et débouche à la face interne de la membrane.

En dépit des écrits de nombreux auteurs, les "glandes à larges lumières et à epithelium cubique" que nous continuerons, malgré Loewenthal, à nommer glande de Harder, diffèrent très nettement des glandes lacrymales ou assimilables (glandes de la caroncule, de la nictitante, etc...).

Le parenchyme est formé de vésicules ou de tubulo-alvéoles limités par une très mince couche collagène et comportant ces cellules en panier de Boll.

Sous une fine capsule conjonctive qui contient quelques cellules musculaires lisses on distingue :

A - La pars rubicunda qui est composée d'alvéoles irrégulières, de 200 µ pour les plus grandes, limitées par un epithelium cylindro-cubique (parfois pavimenteux) simple de 8 à 30 µ de hauteur selon l'état fonctionnel de l'unité secrétoire. La largeur des cellules varie de 6 à 20 µ.

Après fixation au Hollande ou au Regaud et coloration ferrique, le cytoplasme est nettement trabéculaire limitant de larges vacuoles dont le contenu est dissout lors de l'inclusion en paraffine. Les membranes cellulaires latérales sont bien nettes, bordées d'une fine zone de cytoplasme hyalin. Les travées cytoplasmiques contiennent des mitochondries régulièrement réparties. Les autres organites sont peu analysables.

'Les noyaux sont parfois cunéiformes et très sidérophiles ainsi que le cytoplasme comme le note Melle Duboc. Plus souvent ils sont sphériques, assez clairs, nucléolés et situés de façon basale : ils mesurent selon les cellules de 6 à 9 µ. Dans ce dernier cas ils présentent trois à quatre croutelles très chromatiques et sont entourés d'une membrane très sidérophile.

La largeur des cellules étant extrêmement variable, le faible grossissement donne des images de vastes plages qui semblent anucléées tandis que parfois trois noyaux voisinnent étroitement. Mais en moyenne la quantité de noyaux par champ microscopique reste faible.

L'apex des cellules, qui rappellent très nettement les cellules matures des glandes sébacées ou les spongiocytes de la corticosurrénale, est bombé vers la lumière mais ne présente pas de membrane régulière, au contraire il semble qu'une dentelle cytoplasmique terminée en dentelure de timbre s'avance dans la cavité. Exceptionnellement il nous a été possible de voir des images rappelant des bandelettes obturantes.

Notons enfin que les unités sécrétoires peuvent se présenter en alvéoles proches anatomiquement de certains aspects de la prostate.

B - La "pars alba"

Ici les vésicules les plus grandes ont une lumière de 150µ seulement, mais en moyenne elles sont plus volumineuses plus arrondies et surtout plus homogènes en taille que celles de la pars rubicunda.

L'epithelium constitué d'une seule assise de cellules plus cylindriques que cubiques est généralement haut (20µ) ; plus rarement il peut être aplati (4µ). Dans tous les cas les cellules d'une même alvéole sont de même épaisseur. Cela entraîne une disposition régulière des noyaux alignés et équidistants les uns des autres, ce qui n'est pas souvent le cas dans le lobe rose de la glande. Ces noyaux sont histologiquement voisins de ceux de la pars rubicunda ; souvent plus sphériques un peu plus gros et plus clairs, leur chromatine est située au contact d'une membrane nucléaire très sidérophile.

Parfois au contraire la chromatine peut être uniformément dispersée en une fine poussière. Enfin les noyaux sont ici bien alignés et para basaux.

Le cytoplasme des cellules glandulaires apparaît homogène et sombre car bien qu'il soit réticulaire les mailles sont ici plus fines moins nombreuses, et des grains colorables s'y retrouvent parfois. Les travées cytoplasmiques contiennent des mitochondries peu fréquentes et surtout basales.

Les inclusions peu solubles dans les milieux de montage usuels sont colorables à l'hématoxyline. Selon les cellules elles sont diffuses ou apicales. En outre, on trouve presque constamment, dans la lumière des vésicules, des fragments cytoplasmiques granulaires anucléés et arrondis de 8 µ.

Ces petits éléments qui peuvent bourrer littéralement la cavité sont le résultat des images extrêmement typiques d'apocrinie. On retrouve ces aspects dans la majorité des vésicules où ils sont plus nombreux et plus démonstratifs que dans la glande mammaire : le tiers supérieur de la cellule peut faire hernie à l'apex, rattaché seulement au reste du cytoplasme par un pédicule plus ou moins étroit selon le stade d'expulsion.

Nous nous sommes appliqué à étudier les produits de sécrétion des deux lobes de la glande de Harder du lapin afin de voir à quel type se rattachent ceux des glandes à un seul lobe (Rat).

Une coupe à congélation sans coloration montre que le lobe rose contient un produit de sécrétion légèrement brunâtre. Une étude en lumière polarisée, Nicols croisés, montre des croix de polarisation dans les gros grains de la pars alba et des images de biréfringence simple dans les petits grains qui deviennent alors extrêmement brillants. Des tests au lugol et à l'acide sulfurique ont été négatifs, (absence de caroténoïdes et de chromo-lipoïdes) tandis qu'on devinait une très légère coloration mauve avec le réactif de Lewis-Lobban pour les stéroïdes (surtout chez la lapine). La réaction de Liebermann était négative.

Approche histochimique de la pars rubicunda :

Une coloration au rouge Soudan ou au bleu B.Z.L. montre que la pars rubicunda est bourrée de gouttelettes lipidiques de 3 à 8µ, fluides à la température du laboratoire et très avides de ces colorants. Après fixation par l'acide osmique, ces gouttelettes qui fusionnent dans les lumières, sont à peine grises, entourées parfois d'un cerne noir. Le produit de sécrétion du lobe rose est en outre peu soluble dans le chloroforme mais très soluble dans l'éther, l'alcool etc... Il est riche en acides gras libres et est légèrement acide (25).

Approche histochimique de la pars albida :

Le lobe blanc est formé de cellules riches en lipides, solides à température normale, et se colorant au bleu B.Z.L. à 56°C. Ces lipides qui ne réduisent pas l'acide osmique ne contiennent pas d'acides gras libres.

La post-chromisation contrôlée permet de colorer intensément les grains par l'hématoxyline acide de Baker, alors que l'autre lobe ne fixe pas ce colorant. Nous avons pu ainsi sur coupes à congélation, colorer au rouge Soudan le lobe rose et à l'hématoxyline acide le lobe blanc sur une section intéressant les deux parties et leur zone d'affrontement. En dehors de la présence de quelques cholestérides ce dernier lobe contient donc des phospholipides riches en lécithines ou sphingomyélines. Une coloration de Kluver-Barrera au luxol a permis d'affirmer la présence des phospholipides dans l'ensemble d'une cellule en ne colorant pas les éventuelles sphingomyélines. Au contraire une coloration au P.A.S. ne colorant pas les phospholipides en général a permis de situer des sphingomyélines apicales sous forme de grains très fins. On retrouve sphingomyélines et phospholipides dans les fragments cytoplasmiques nés par apocrinie.

Ces lipides sont solubles dans l'éther (lécithines) mais à peine dans le chloroforme (sans doute quelques sphingomyélines). Elles sont neutres.

D'autres colorations ont été effectuées à la recherche d'éventuels grains protéiques qui ne furent pas observés.

Les canaux de la glande, à epithelium bas et chromophile contiennent un mélange des deux sécrétions. Leurs cellules sont cubiques ou pavimenteuses à noyaux aplatis. L'apex est granuleux et on dis-

tingue des mitochondries sus-nucléaires filamenteuses. Ils sont riches en sphingomyéline (P.A.S. +) surtout à leur origine dans le lobe blanc et peuvent contenir de rares cellules caliciformes.

Les phosphatases alcalines sont situées à la partie apicale des cellules glandulaires et canalaires (pour Wetzig) à l'inverse des phosphatases acides.

La vascularisation de la glande est assurée par des capillaires très étroits cheminant dans un tissu conjonctif de fond très ténu qui ne forme qu'exceptionnellement des septa dans un lobe.

L'inervation est assurée par de fins filets nerveux qui se résolvent rapidement à leur arrivée dans la capsule en fibres isolées assez fines et régulières.

Note :

La description que nous venons de faire correspond à l'immense majorité des cas. Mais il n'est pas impossible d'observer des alvéoles de type "pars rubicunda" dans la "pars albida" (Il ne nous a pas été donné d'observer le cas inverse). En outre chez certains animaux, une glande de Harder pourrait ne pas présenter de frontière conjonctive entre les deux lobes et on observerait alors quelques rares alvéoles tapissées de cellules à graisses soudanophiles laissant brutalement la place à des cellules à phospholipides.

Si les images d'intrication d'alvéoles ne sont pas exceptionnelles au voisinage de la frontière conjonctive interlobaire, nous devons renvoyer pour ce qui est des images mixtes à la discussion du chapitre "expérimentation".

Enfin notons que les poids respectifs des deux lobes peuvent être très variables, parfois même identiques, alors le poids total de la glande est assez constant.

2 - CHEZ LE RAT BLANC :

La glande de Harder volumineuse et rougeâtre (même chez l'animal saigné) est située sous et surtout derrière le globe oculaire. Elle présente presque toujours de vastes plages pigmentées en surface. Cônique à base plaquée contre le globe, elle s'étend entre les muscles oculo-moteurs et envoie une expansion vers le bord nasal. Ce prolongement peut atteindre la glande zygomatique oculaire. Le poids de l'organe supérieur à celui du globe oculaire atteint 0,10 à 0,20 % du poids du corps.

Avec les techniques courantes on reconnaît une glande homogène faiblement lobulée par un tissu conjonctif riche en cellules pigmentaires. Les unités glandulaires sont du type tubulo-alvéolaire à lumière souvent découpée à la façon de la prostate. Les cellules secrétrices qui bordent une cavité plus étroite que ne l'est celle des vésicules du lapin, sont hautes, cylindriques, reposant sur de nombreuses cellules myo-épithéliales. Bien que les cellules glandulaires soient de taille variable dans un même alvéole, il est difficile d'y reconnaître plusieurs types différents sans préparation spéciale.

Le cytoplasme est aréolaire, à mailles régulières de 3 à 5 µ . Les noyaux sont clairs, peu chromatiques, bien ronds et nucléolés. Ils ne sont pas aussi basaux que chez le lapin et si leur volume est variable (6 à 9µ de diamètre) ils n'ont jamais d'aspect monstrueux. Parfois les cellules offrent un aspect dégranulé et sont donc plus sombres en coupes en paraffine. Quelques unes alors sont disposées en couloir, écrasées entre leurs voisines et le noyau dans ces cas extrêmes est densifié et déformé à l'image de toute la cellule. Notons qu'il est possible d'observer de très rares mitoses et des cellules binucléées avec ou sans image d'expulsion d'un noyau.

Les observations sur matériel coloré au bleu B.Z.L. après coupes à congélation montrent :

- Des cellules riches en granulations très colorables de 5µ.

- Des cellules peu colorées contenant de petits granules faiblement bleutés.
- Des cellules occupées par des granulations naturellement colorées en brunâtre.

D'autre part si les différents lobules sont généralement à des stades secrétoires différents, dans un même lobule les cellules sont assez homogènes sur le plan de la sécrétion.

En lumière polarisée, Nicols croisés, les cellules peu colorables au Bleu B.Z.L. présentent une biréfringence en poussière de petits grains ne donnant pas de croix de polarisation même après fusion du matériel lipidique. Les cellules très colorées en bleu restent obscures tandis que le produit d'excrétion contenu dans les lumières s'illumine nettement.

Enfin l'acide osmique colore en gris et en noir les diverses secrétions cellulaires. Les acini ont donc une sécrétion mixte, mais il ne semble pas y coexister deux types cellulaires bien différents. En effet la grande majorité des cellules présente les deux types de grains en même temps quoiqu'en proportion différente et fort variable.

L'hématoxyline acide de Baker n'a donné qu'exceptionellement des images de grains brunâtre (absence de choline ?) bien différentes des belles colorations bleues-noires obtenues chez le lapin (ainsi que l'absence de croix de polarisation le laissait supposer). Mais le bleu de Nil colore faiblement le produit de sécrétion fluide en bleuté (lipides "acidiques"). Les réactions au P.A.S. sont négatives.

Enfin la coloration naturelle du produit situé dans les lumières semble bien être due essentiellement à l'accumulation de porphyrines dans le secrétat (23) puisque le test au lugol est négatif et celui à l'acide sulfurique (chromolipoïdes) très faiblement positif.

Comme chez le lapin la cytologie fine est ici très difficile à préciser. Elle montre de nombreuses mitochondries, granulaires

dans les cellules ; filamenteuses et mieux visibles dans les canaux où elles ne sont pas particulièrement orientées.

La micro-vascularisation est assurée par de très fins capillaires et l'innervation au même titre que la vascularisation est très superposable à celle qui est visible chez le lapin, à la différence que les troncs nerveux situés dans une capsule conjonctive épaisse sont eux-mêmes de calibre plus important.

NOTE :

Au sujet de cette glande le problème qui peut se poser est de savoir s'il existe bien différents types cellulaires ou simplement une évolution secrétrice. Nous avons cité trois aspects cellulaires sans préciser s'il s'agit ou non de trois types séparés. Graffin en 1942 en décrit deux qu'il sépare nettement en cellules principales a petites inclusions incolores, biréfringentes et non soudanophiles et des cellules claires à cytoplasme plus acidophile et plus important contenant de fins granules et des gouttelettes soudanophiles et non biréfringentes. La rencontre de cellules claires de type pur est si exceptionnelle et si peu nette que nous n'osons souscrire à cette distinction qui semble trop tranchée, bien que nous signalions l'existence de rares cellules dépourvues de biréfringence.

E - LES GLANDES SUS-PAROTIDIENNE DE LOEWENTHAL ET ZYGOMATIQUE OCULAIRE DU RAT BLANC

La glande dite de Loewenthal a été découverte en 1899 par l'histologiste Suisse (54) ou peut être un an plus tôt par Kultschitzky (5). Mais de nombreux auteurs l'ont étudiée croyant avoir affaire à la parotide ou à un de ses lobes. C'est ainsi qu'on la trouve parfois nommée partie n° 1 de la parotide ou glande X. La terminologie affectée à cette glande est complexe, on la retrouve sous les noms de :

- glande de Loewenthal
- glande sus-parotidienne
- glande juxta ou pré-parotidienne
- glande orbitaire externe
- glande extra orbitaire (postérieure, externe, etc...)
- glande sous orbitaire (postérieure, externe, etc...)

L'autre glande étant dénommée :

- Sous-orbitaire antérieure, supérieure, interne ou oculaire.
- Infra-orbitaire
- Orbitaire (inférieure ou interne),
- Lacrymale inférieure
- Zygomatique oculaire (par opposition à la zygomatique salivaire)
- etc...

La glande sus-parotidienne du rat, située en avant et en dessous de l'orifice du conduit auditif externe, directement sous la

peau est appliquée sur le masséter et semble coiffer l'apex de la parotide. Elle est triangulaire aplatie à sommet supéro-antérieur, mesurant en moyenne 15 mm x 5 mm x 2 mm. De couleur plutôt verdâtre et sombre elle tranche sur la parotide plus diffuse et plus claire. Macroscopiquement elle est chez le jeune rat compacte et homogène tandis que sa surface est parsemée de petits nodules "tapiocas" chez le vieux mâle.

Les conduits excréteurs se dirigent vers le cul de sac conjonctival inférieur, recevant ceux de la petite glande zygomatique oculaire qui peut s'étendre jusqu'au contact de la glande de Harder. La glande zygomatique oculaire ne sera citée ici que pour mémoire car on peut l'assimiler à un petit lobe éloigné de la sus-parotidienne. Leur étroite parenté histologique a été renforcée par les travaux de Loewenthal sur leur embryologie et par des expérimentations de Teir sur leur capacité de mitose.

D'autre part des aspects très particuliers qui seront étudiés au niveau de la sus-parotidienne auraient été constatés pour la première fois dans le "lobe zygomatique" où ils sont superposables. Précisons en effet qu'une transformation vésiculeuse diffuse peut s'y retrouver, ne constituant pas un lobe particulier. Les auteurs qui ont voulu décrire deux lobes à la zygomatique oculaire (l'un séreux, l'autre vésiculeux et lipidique) ont vraisemblablement prélevé avec celle-ci l'expansion de la glande de Harder dont la capsule peut fusionner avec la capsule de la zygomatique. Autre possibilité, chez un vieux mâle ils n'ont pas remarqué que la "vésiculisation" possible mais non constante est diffuse dans tout le parenchyme.

La glande sus-parotidienne est pour le microscopiste un champ d'étude fertile en étonnements les plus divers, véritable succession de "gags" histologiques.

1 - Chez un jeune rat mâle pubère la glande est formée d'acini compacts rappelant un peu une glande séreuse comme la parotide. Une capsule conjonctive épaisse subdivise le parenchyme en lo-

bules composés d'acini, de 40 à 60 µ et plus chez le vieux mâle, déformés par pression réciproque. Les cellules de 20 à 30 µ de haut sont pyramidales et entourent une lumière le plus souvent virtuelle. Malgré l'opinion de Grujic on peut observer de très rares cellules myoépithéliales.

Les cellules sécrétrices de 20 à 12µ sont particulièrement volumineuses et 40 % d'entre elles sont plurinuclées : 10 % possèdent plus de deux noyaux (jusqu'à 5 et 6)(39). Ces noyaux sont surprenants non seulement par leur nombre mais aussi par leur forme et leur taille.

Généralement sphériques ou ovoïdes, ils sont souvent irréguliers, piriformes, rectangulaires en "sablier" etc... Guyesse Pelissier a dressé une classification de ces noyaux dans laquelle il distingue :

- Des noyaux "normaux" : ronds uniques de 9 à 10 µ (60%) situés à la jonction du tiers basal et des 2/3 supérieurs de la cellule.
- Des noyaux "bigéminés" résultats possibles d'amitoses. Ils mesurent de 10 à 18 µ (10%).
- Des noyaux "géants" réguliers (et centraux) de 11 à 18 µ .
- Des noyaux "monstrueux", indescriptibles, incisés vacuolisés etc... de parfois 50 µ .
- Des noyaux "polygéminés" enfin au nombre de 3 à 6 par cellule.

Collin et Florentin décrivent la progression de taille des noyaux réguliers, comparable à la série 1 - 2 - 4 - 8. Il semble (5) que cette différenciation en quatre classes principales apparaisse progressivement entre la deuxième semaine et le troisième mois chez le mâle.

La chromatine est généralement périphérique avec quelques mailles (plus ou moins colorables selon la taille du noyau) formant des ponts entre les amas. La mise en évidence de ces mailles permet de nommer "noyau" des images claires, oedémateuses occupées en périphérie par des mottes charbonneuses de 2 à 3 µ et reliées par de fins tractus.

Garnier signale la présence de nucléoles acidophiles (faux nucléoles) dans la parotide. On les retrouve en grand nombre dans la glande de Loewenthal. Pour ce dernier il existe en fait deux populations nucléolaires l'une faite de gros "nucléoles chromatiques" l'autre de vacuoles dites "nucléoles plasmatiques" - "acidophiles" - "fuchsinophiles" etc... que nous avons coloré en rouge par la méthode de Brachet pour les acides nucléiques.

Si les premiers sont de volumineux nucléoles de type courant souvent juxta membranaires, les seconds sont le siège de modifications remarquables. Ils s'hypertrophient parfois, devenant moins colorables et formant une vacuole de 10 µ qui transforme l'image du noyau en celle d'une "bague à chaton". On a ensuite des aspects de noyaux troués à chromatine périphérique densifiée.

Pour Grujic la membrane nucléaire peut enfin se rompre, évolution particulièrement nette chez les rats soumis à la pilocarpine.

La transformation des noyaux clairs de 10µ, bien structurés en noyaux monstrueux peu analysables se fait par mitose et par amitose. Même chez le mâle âgé on observe très facilement de nombreuses mitoses avec sur une seule coupe tous les stades classiques, ce qui fait de la glande de Loewenthal un parfait matériel de démonstration. Ces mitoses sont en effet très belles, présentant des images astériennes et des corps intermédiaires de Flemming dignes des aspects les plus typiques observés chez les batraciens.

Outre la bonne colorabilité du matériel fusal on peut noter de très fréquentes mitoses atypiques. C'est ainsi qu'on trouve

des mitoses tripolaires, des images montrant d'un côté un lot de chromosomes alignés (en pseudo plaque équatoriale) tandis que l'autre contingent chromosomique est télophase avancée. Dans ce cas la matériel chromatique semble déporté à une extrémité cellulaire et ne présente qu'un seul aster. Enfin on peut rencontrer presque toutes les anomalies possible de la mitose.

Les aspects de clivage sont tellement typiques qu'on ne peut imaginer un instant qu'il s'agisse de "nuclear-pockets" : on observe en effet de très belles incisures rectilignes soulignées d'une membrane très sidérophile. On observe aussi des images d'étranglement avec disposition de la chromatine épaisse en éventail de part et d'autre du pincement. En fait avec les aspects de bourgeonnements on rencontre là toutes les images caractéristiques des amitoses.

Il est évident qu'une coloration de Feulgen donne à l'étude des noyaux quiescents ou non, une précision toute particulière permettant de pratiquer une photométrie très fine.

Si l'énorme taille de quelques noyaux plus ou moins vacuolisés, aux formes étranges et à la chromatine souvent épaisse, attire l'oeil dès le faible prossissement, le reste de la cytologie est tout aussi remarquable.

La membrane des cellules acineuses est nette bien visible et colorable par l'hématoxyline acide de Baker. Les cellules voisines sont séparées par des canalicules intercellulaires qui descendent parfois plus bas que le noyau. Leur diamètre est irrégulier et ils semblent souvent se bifurquer et se perdre dans le cytoplasme. Pour Grujic l'appareil de Golgi est associé aux canalicules par ces fines ramifications.

Dans les espaces intercellulaires, on observe des masses chromatiniennes (Feulgen^{+}) s'agit -il de débris de lymphocytes pénétrant dans les cellules (55) ou d'images d'expulsion de matériel nucléoïde hors de la cellule acineuse ? (39).

Le cytoplasme est finement ganuleux, très riche en A.R.N. chez le jeune rat. Chez l'adulte le matériel riche en A.R.N. se situe essentiellement à la base des cellules donnant aux acini un aspect en cocarde.

Nous avons cherché à colorer les grains de 1 µ remarqués à l'apex des cellules glandulaires sur une coloration topographique au fer. Les techniques au P.A.S. et au bleu Alcian ont été négatives ; celles assez générales des protides par la fuchsine paraldéhyde n'ont pas donné de résultat net à la différence des glandes lacrymales et nictitantes. Une série de colorations multiples a alors été pratiquée ne permettant pas à l'exception de l'Azan, de bien mettre les grains en évidence. Cette méthode à l'azo-carmin de Heidenheim semble être celle qui donne le plus de résultats, pour le cytoplasme des cellules acineuses.

On peut alors observer des grains apicaux bleutés (ainsi que l'est le produit situé dans la lumière) avec parfois des vacuoles de 3 µ d'un bleu intense. La partie basale est rarement occupée par des grains acajou un peu plus volumineux que les grains apicaux. Enfin cette méthode colore les "nucléoles acidophiles" et délimite quelques grosses vacuoles juxta-nucléaires parfois fort volumineuses mais non colorées. Peut être s'agit-il d'un stade différent de la sécrétion ainsi que le pense Baquiche ; mais il est à noter qu'on retrouve surtout ces grosses vacuoles dans les cellules plurinicléées.

Les autres colorations effectuées ont montré des granules nucléoïdes dans le cytoplasme et essentiellement dans celui des cellules à gros noyaux. Cunéiformes et irréguliers ils atteignent 1,5 à 2 µ . Baquiche discute de leur origine lymphocytaire (apport d'A.R.N.) et de leur synthèse par la cellule elle-même à partir des lymphocytes observés dans les canalicules intercellulaires. Ces images en virgule qui prennent toutes les colorations nucléaires (Feulgen +) sont en général situées au sein d'une vacuole arrondie et claire.

Enfin la recherche d'une métachromasie au bleu de toluidine à pH 4,2 a été positive, respectant le chondriome basal.

L'ergastoplasme des cellules de la glande de Loewenthal constitue encore une curiosité. Feuilleté, il est facilement observable au microscope optique, sans nécessiter de grossissements importants, et sans coloration spécifique. Il est disposé en millefeuille sous le noyau, ou a côté de celui-ci en deux ou trois bouquets et peut, sur une coupe qui n'intéresse pas le, ou les, noyaux occuper toute la surface visible de la cellule. Les lamelles plus ou moins ondulées sont disposées concentriquement et ne sont pas radiées vers la lumière. Elles occupent des situations variables mais proches du noyau le plus souvent. Cet aspect de "Nebenkern" peut être très net et manifeste chez l'animal âgé. Mais il est plus fréquent chez le rat juste pubère où il est de plus petite taille. Ces lamelles ergastoplasmiques sont bien colorées au fer, à l'Azan (en brun) et surtout au trichrome de Cajal qui les montre en rouge.

Le chondriome filamenteux et diffus est situé à la partie basale et au voisinage des membranes. Grujic qui a pu observer l'appareil de Golgi le décrit comme communiquant avec les canalicules intercellulaires et situé de façon diffuse dans la cellule.

Les canaux correspondant aux passages de Boll sont rares et fusionnent rapidement en canaux intralobulaires. Ceux-ci se distribuent dans la fine ambiance conjonctive périvasculaire. Ils mesurent de 20 à 40 µ et les cellules ne présentent qu'une très faible striation apicale. L'epithelium cubique ne comporte de cellules caliciformes que dans les canaux plus importants à deux couches cellulaires.

Le stroma conjonctif est fin, infiltré de lymphocytes, de mastocytes et de rares cellules adipeuses. La vascularisation est assurée par des veinules et des artérioles de petit calibre distribuant de nombreux capillaires à la lumière triangulaire souvent moins étroite que dans le cas de la glande de Harder.

L'innervation sera décrite plus loin dans le chapitre sur l'expérimentation.

COLORABILITE DES MUCO-SUBSTANCES

RENCONTREES DANS LES GLANDES DE TYPE LACRYMAL

COLORATIONS	TRITON : ruban mucoïde	RAT : Glande de LOEWENTHAL	MOUTON : Glande lacrymale et nictitante
Muci-carmin	±	±	±
P.A.S.	+	0	+ +
Bleu Alcian	0	0	+ +
Fuchsine paraldéhyde après oxydation - Cellules	+	0 à ±	+ à ++
- Secrétion des gros canaux		+ +	+ +
Hématoxyline de Regaud	+	+ +	+
Métachromasie au Bleu de Toluïdine pH 4,2	pourpre à violacée	rose à pourpre	violacée
Type possible de muco-substance	sulfomucines à glycol 1-2	Sulfomucines	Sialomucines

Le signe ± indique : - pour le muci carmin : une très pâle coloration de fond peu significative

- pour la fuchsine paraldéhyde : un très faible nombre de cellules isolées, colorées intensément.

2 - Evolution de la glande de Loewenthal chez le rat mâle de plus de quatre mois :

Loewenthal dans sa première description avait distingué deux régions glandulaires, l'une compacte et l'autre vésiculaire dont les unités sécrétrices sont limitées par des cellules prismatiques ou pyramidales à structure aréolaire. En fait, comme il l'a supposé secondairement, il semble s'agir d'une évolution normale chez le rat mâle adulte de l'aspect décrit précédemment.

Les images observées nous conduisent à penser qu'il existe bien une "hardérisation" de la glande à partir des cellules glandulaires normales et non pas à partir de cellules spécifiques jusque là quiescentes et qui se réveilleraient tardivement (94) ni à partir des petits canaux pseudo "passages de Boll" comme on l'a prétendu.

L'évolution dynamique nous semble pouvoir être schématisée comme suit :

Chez les animaux mâles âgés, la diversité nucléaire atteint son maximum, avec une plus grande fréquence des images dites d'amitose que de celles de mitose qui paraissent souvent anormales. Des vacuoles claires commencent à s'assembler autour du noyau et semblent dilater la cellule. Toutes ces modifications se font de façon éparse, par acini diffus dans le parenchyme de la glande : Il n'y a pas à proprement parler de lobe évoluant spécifiquement mais des unités sécrétoires modifiées, souvent de petite taille à ce stade. Ces unités peuvent être proches ou distantes des vaisseaux et de la capsule conjonctive.

En même temps que ces phénomènes se produisent, la colorabilité cellulaire d'un acinus en transformation augmente avec un net accroissement du feutrage ergastoplasmique et du volume nucléaire dans quelques cellules. Les noyaux deviennent hyperchromatiques dans les cellules concernées dont le cytoplasme libre est granuleux et irrégulièrement éosinophile.

La chromatine des gros noyaux se répartit en trois à quatre amas denses, périphériques plus ou moins reliés par de fins ponts, puis les noyaux se divisent en donnant chacun plusieurs fragments ou noyaux fils (39). Ceux-ci semblent dégénérer par pycnose dans une portion de cytoplasme tandis qu'il demeure parfois un noyau résiduel de 6 à 7 µ.

En même temps le cytoplasme perd de plus en plus sa colorabilité et se vacuolise. Les vacuoles proches du noyau confluent et repoussent ce dernier en position excentrique. La plus grande partie de la cellule (et parfois la cellule entière) semble tomber ensuite dans la lumière à l'exception d'un fragment de cytoplasme contenant le noyau résiduel de classe 1. Les membranes cellulaires se reforment ensuite avec ré-arrangement du matériel de l'acinus en une vésicule de petite taille au départ. Cette vésicule est formée de cellules basses devenues acidophiles par perte de leur ergastoplasme en particulier.

Toutes ces modifications donnent lieu à des images très variables. Ainsi que nous l'avons précisé une ou deux cellules acineuses sur cinq ou six évoluent de la sorte. Les cellules qui ne se modifient pas de façon aussi extraordinaire ont en général un petit noyau de classe 1 et présentent des aspects de multiplication par amitose. On peut ainsi observer la cellule énorme (65 µ) en dégénérescence entourée d'une couronne de petites cellules. Son cytoplasme est alors plutôt basophile, grenu (grains osmiophiles de 2 µ) puis devient vacuolaire à spumeux. L'acinus modifié évoque à ce moment l'aspect d'une cellules ganglionnaire spinale entourée de cellules capsulaires. Le noyau monstrueux, s'il ne s'oedématie pas dès le début, est le siège d'un épaississement notable de la chromatine qui se dispose en larges mottes irrégulières rappelant un peu les images de corps de Nissl. La division éventuelle du noyau monstrueux se fait par de rares mitoses anormales et on observe fréquemment des aspects dits d'amitoses par étranglement et non plus par clivage (Baquiche ne semble pas avoir vu

ces aspects particuliers). Enfin notons que deux acini ainsi modifiés semblent souvent confluer comme s'ils devaient contribuer à ne former qu'une seule vésicule.

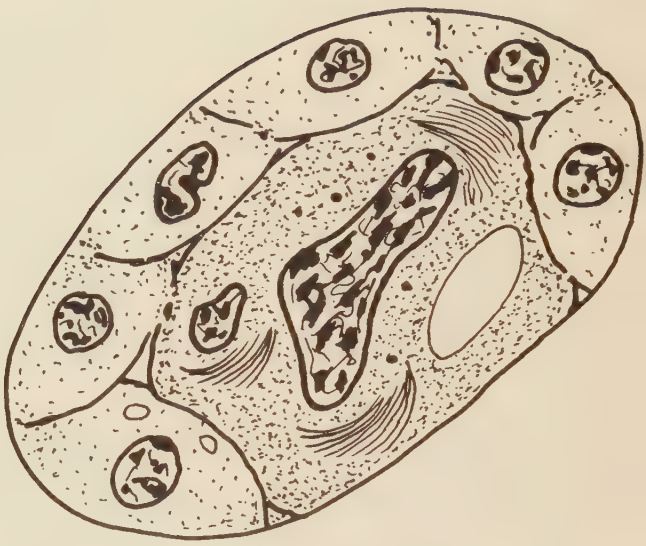
L'évolution réelle n'est pas toujours parfaitement superposable à notre schéma qui ne veut présenter qu'un mode fréquent de transformation dont l'interprétation est délicate. Il arrive qu'elle s'accompagne d'une invasion des canalicules intercellulaires par des lymphocytes. On peut d'ailleurs se demander si ces cellules participent au mécanisme (ce ne serait alors que très inconstant) ou s'il s'agit d'un afflux de cellules libres induit par la "hardérisation" de la région, et qui disparaît une fois la vésicule formée.

La glande dès lors est occupée par de petits foyers modifiés, visibles à l'oeil nu sur l'animal sous forme des granulations tapioca citées plus haut, qui peu à peu vont occuper la presque totalité de l'organe chez un rat de 18 mois. Enfin il faut préciser que la "hardérisation" n'est pas systématique chez les vieux mâles et Baquiche à qui nous renvoyons pour ce qui est du dimorphisme sexuel de la sus parotidienne et de l'analyse des travaux antérieurs à sa thèse a trouvé chez dix mâles de 18 mois.

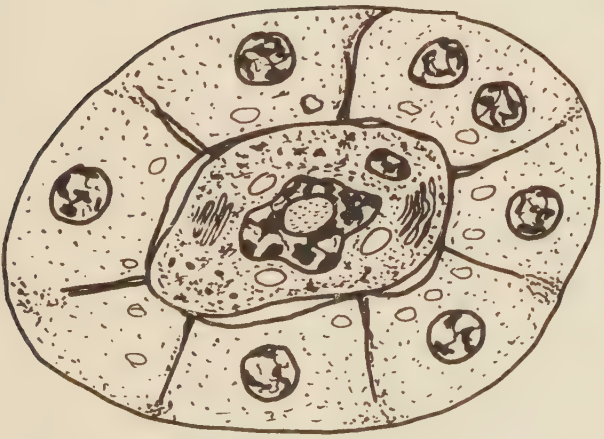
- 4 glandes moyennement mouchetées macroscopiquement
- 10 glandes complètement mouchetées
- 6 glandes nullement mouchetées.

Enfin chez l'adulte en l'absence de transformation hardérienne on peut parfois noter une vacuolisation intense des cellules. Presque toutes présentent alors deux à trois vacuoles claires juxtanucléaires.

B



D



F

Schémas de différents stades au cours de la "hardérisation" - De l'acinus séreux A à la vésicule à lipides F. On note en particulier l'évolution de l'ergastoplasme et les nucléoles plasmatiques.

F - LA VESICULE HARDERIENNE DE LA GLANDE DE LOEWENTHAL

Conséquence de l'évolution particulière d'une glande acineuse, la vésicule présente différents aspects selon l'ancienneté de sa formation. C'est ainsi que si l'acinus normal mesure environ 60 µ , l'acinus pré-hardérien 40 à 80 µ (selon l'importance de la vacuolisation préalable) la vésicule mesure de 50 à 320 µ et plus. On comprend alors son polymorphisme.

D'un point de vue anatomo-microscopique le premier stade vésiculaire mesure 40 µ et rappelle un petit canal excréteur à epithelium aplati de glande séreuse. La lumière est limitée par une douzaine de cellules éosinophiles au cytoplasme homogène ou peu vacuolaire. Un stade plus avancé montre une image de la taille des plus gros acini, formée de douze à quinze cellules cubiques à noyaux centraux ou parabasaux. Ces noyaux sont bien ronds, plus clairs que dans la glande de Harder, nucléolés et mesurent 6 à 7 µ. Ils sont exceptionnellement géants mais aussi ils peuvent être plus petits et plus denses que la moyenne. Enfin ils sont dépourvus de vacuole et ne montrent pas de multiplication. Le cytoplasme plutôt éosinophile est alors très spumeux rappelant celui d'une cellule de glande sébacée. L'apex cellulaire est parfois prolongé dans la lumière par un voile étroit. On ne note pas de cellule myoépithéliale et les limites cellulaires sont jointives, sans desmosome visible.

La majorité des vésicules est de ce type à l'origine ; isolées ou en petit amas, elles s'entourent d'un conjonctif relativement épais, infiltré de lymphocytes et de plasmocytes avec parfois quelques leucocytes.

Sur les vésicules plus importantes (150 à 200 µ) on acquiert une notion d'état secrétoire. C'est ainsi qu'on en observe de bien rondes présentant de nombreuses cellules prismatiques ou pyramidales. Ces cellules mesurent 45 x 10 à 15 µ . Leurs noyaux sont modérément clairs, nucléolés et basaux ils mesurent 7 à 9 µ . L'apex des cellules peut être bombé, en massue, ou effiloché dans la lumière.

D'autres vésicules de taille identique, possèdent une rangée de cellules pavimenteuses. Les noyaux sont alors aplatis et denses, les cytoplasmes sont éosinophiles et relativement homogènes. Parfois des cellules cylindro-cubiques sont intercalées, bombant dans la cavité, ce qui exclut l'appartenance de ces formations aux images "glandulo-kystiques" de Baquiche rencontrées de façon exceptionnelle chez nos animaux.

Les plus grosses vésicules sont cytologiquement comparables. Leur lumière est aplatie et déformée, il y a même parfois de véritables images d'alvéoles. Cependant certaines très grosses vésicules possèdent un epithelium assez haut d'aspect actif (noyaux ronds, clairs de 9 µ).

L'aspect de la sus-parotidienne hardérisée du rat mâle est si proche de la véritable glande de Harder du même animal que nous avons procédé aux mêmes colorations. L'histochimie des vésicules de cette glande n'ayant, semble-t-il, jamais été abordée.

A congélation suivie de coloration au bleu B.Z.L., les cellules des vésicules présentent des granulations très colorées de 2 à 5 µ . Le parenchyme acineux prend très peu le colorant que l'on retrouve dans quelques cellules séreuses sous forme de très fines gouttelettes basales et parfois en plus grosses flaques juxta ou sus nucléaires. C'est peut être la préfiguration chimique d'une future hardérisation histologique et cela recoupe les observation cytologiques.

L'acide osmique qui colore en bistre les graisses des vésicules, colore aussi les inclusions fines de la base des cellules acineuses. Il montre également des granulations de 5 µ étroitement associées au noyau (ou : aux noyaux).

Une observation en lumière polarisée a montré des images de biréfringence superposables à celles décrites plus haut. Les vésicules s'illuminent d'une poussière brillante au sein d'un parenchyme séreux sombre. Cette poussière est disposée dans les cellules mais aussi et surtout dans le produit d'excrétion situé dans les lumières.

Ainsi nous pensons que les vésicules nées par transformation des acini correspondent à une modification proche de la glande de Harder tant sur le plan histologique que sur le plan histochimique ainsi que le montrent les colorations spécifiques des lipides et la cytologie optique.

Les canaux de la glande Sus-parotidienne commencent pour Grujic par de véritables "passages de Boll" de 10 µ de diamètre pour 100 µ de long en moyenne, que nous avons retrouvés en fréquence très variable selon les glandes. Bordés de six à huit cellules cubiques éosinophiles ils fusionnent secondairement en canaux de plus gros calibre (15 - 20 µ) assez rares. L'epithelium de ces derniers est simple, aplati, pouvant être parfois cubique et très légèrement strié à la base des cellules, tandis que l'apex est granuleux. Les canaux extra lobulaires suivent la vascularisation, ils sont étroits et assez voisins des précedents. Leur epithelium est souvent cubique simple avec des limites cellulaires peu nettes. Contrairement aux auteurs cités nous n'avons que rarement pu observer des canaux intra-glandulaires à epithelium cubique stratifié ; de même la présence de cellules caliciformes n'a été notée qu'exceptionnellement.

Les phosphatases alcalines sont localisées pour Müller dans l'espace intercellulaire, dans les cellules myoépithéliales et surtout à l'apex des cellules des canaux. Les cellules glandulaires peuvent en posséder un peu à leur apex tandis que la coloration basale

semble due à une contamination par les cellules myoépithéliales. Des phosphatases acides sont présentes à la base des cellules. Muller qui a étudié les cytochromes oxydases note leur diminution lors d'un déficit en cuivre s'accompagnant d'atrophie graisseuse de la glande.

Le stroma glandulaire est délicat, riche en lymphocytes, mastocytes et plasmocytes lors de l'évolution hardérienne. Les capillaires sont alors un peu dilatés.

En résumé, il est possible de considérer la glande de Loewenthal comme une glande acineuse séreuse, ne présentant pas les caractéristiques de coloration d'une vraie lacrymale. Sa sécrétion s'accompagne de modifications cytologiques importantes au fur et à mesure du vieillissement de l'animal. C'est l'apparition de grains nucléoïdes, de grains Azan$^+$, de lipides plus ou moins fréquentes d'un ergastoplasme considérable et de perturbations nucléaires multiples.

Ces modifications peuvent être suivies d'une "hardérisation" histologique et histochimique, diffuse et indiscutable qui arrive presque à transformer la glande in toto[1]; avec accumulation de porphyrines à niveau si l'on pratique une harderectomie (94). Parfois enfin la transformation hardérienne involue en cours de route aboutissant à des images glandulo-kystiques. Ces formes de vésicules à epithelium plat et agranulaire sont rares, mais, dans une glande qui en est le siège, elles tendent à occuper tout le parenchyme sans laisser apparaître de vésicules classiques.

Note 1 : Mais il nous semble inexact surtout dans un ouvrage tel que le Traité de Zoologie dirigé par Mr Grassé d'intituler "glande sous-orbitaire externe" une micrographie présentant une vésicule hardérienne typique, même si cette vésicule provient d'une glande sus-parotidienne. Ce n'est en effet qu'une évolution possible et seulement chez le rat blanc adulte. Cette évolution est certes fréquente chez le mâle et peut survenir chez la femelle mais elle reste une curiosité totalement absente chez "Rattus norvegicus" par exemple.

Dans le domaine des glandes annexes de l'oeil, la sus-parotidienne fait en quelque sorte le lien entre les glandes séreuses ou à secrétion surtout protéiques et glycoprotéiques et les glandes de Harder à secrétions lipidiques, permettant d'envisager une parenté non limitée à l'origine embryologique de ces organes.

Il y aurait donc un éventail à travers les espèces qu'on peut jalonner par :

- La glande lacrymale séreuse du mouton ou de la chauve-souris.
- La nictitante séreuse mais riche en lipides du chien.
- La sus-parotidienne séreuse à double évolution lipidique du rat.
- La glande de Harder du rat qui secrète différente lipides en un seul lobe.
- Pour en arriver à celle du lapin formée de deux lobes ayant chacun sa propre secrétion lipidique.

En même temps rappelons que dès le stade du ruban muqueux du Triton on trouve quelques noyaux géants. On les observe parfois dans la lacrymale du mouton et très fréquemment dans les sous-orbitaires de rat, associés à un développement ergastoplasmique considérable. Cela est certainement en faveur d'une intense synthèse protéique.

D'ailleurs, il est plus rare d'en découvrir dans les glandes de Harder, à sécrétion lipidique et dans les acini modifiés dans le sens d'une secrétion graisseuse de la sous-orbitaire. Dans le cas des glandes à lipides, les rares noyaux volumineux restent clairs, bien ronds et n'atteignent en tout cas qu'une taille modeste.

CHAPITRE IV

EXPERIMENTATION

Le système nerveux végétatif correspondant aux glandes péri-orbitaires n'est bien connu que chez l'homme. De ce fait il n'a été décrit en détail qu'à propos de la seule glande lacrymale.

Les fibres secrétoires parasympathiques issues du noyau lacrymal bulbaire empruntent le trajet du nerf facial jusqu'au ganglion géniculé, puis celui du nerf grand pétreux superficiel. Elles font ensuite relais au ganglion sphéno-palatin de Meckel et atteignent la glande par l'arcade zygomatique du nerf maxillaire supérieur.

Le sympathique est issu du plexus carotidien et passe par la branche ophtalmique du Trijumeau. Le contingent cérébro-spinal possède des fibres issues du nerf maxillaire supérieur et d'autres en provenance du nerf de Jacobson. Ces deux groupes s'unissent en nerf pétreux profond.

Les fibres sympathiques, para-sympathiques et cérébro-spinales sont accolées formant le nerf vidien.

C'est pourquoi on a pu observer la perte du réflexe lacrymal après section de l'arcade zygomatique du nerf maxillaire supérieur ou après paralysie faciale portant en amont du ganglion géniculé.

D'autres part l'action du sympathique cervical est connue ; son excitation déclanche le larmoiement, sa section tarit les larmes, et certains réflexes lui semblent associés (salivation entraînant les larmes de certains sujets, c'est le Syndrome des "larmes de crocodile ").

Si l'innervation de la glande lacrymale est ainsi bien précisée, il n'en est pas de même pour celle des autres glandes abordées ici.

Il nous a donc semblé intéressant d'étudier l'importance du système sympathique cervical chez l'animal, et celà de façon indirecte, par l'action éventuelle d'une gangliectomie cervicale supérieure unilatérale sur les glandes de Harder (du rat et du lapin) et de Loewenthal (du rat).

I - CHEZ LE LAPIN :

Après anesthésie au chloral à 15 % à raison de 2 ml par kilo de poids ou mieux au pentobarbital sodique à 6 % à raison de 1 ml pour 2 kilos de poids, une gangliectomie unilatérale a été pratiquée chez des mâles et des femelles. Bien qu'elle ait entraîné une diminution notable de la fente palpébrale homolatérale, elle fut vérifiée par l'étude histologique systématique des prélèvements.

Certains animaux ont décédé lors de l'anesthésie, mais surtout après l'opération dans un délai de trois mois.

Nous avons ensuite sacrifié les lapins après successivement :

27 jours
52 jours
100 jours
120 jours
et 135 jours.

Les glandes de Harder ont été prélevées des deux côtés et fixées dans différents liquides, certains permettant en particulier une étude en congélation ou en microscopie électronique.

Chez les lapins sacrifiés au 27ème jour nous avons observé.

a - Dans la "pars rubicunda" :

Une tendance à l'expulsion de grands fragments cytoplasmique et parfois de cellules entières, dans la lumière des alvéoles. Les cellules glandulaires ont un aspect très actif; les noyaux sont bien ronds, clairs, à chromatine fine. On rencontre quelques cellules binucléées, en fréquence voisine de ce qui est la règle chez le lapin normal. Enfin, il n'est pas rare d'observer des noyaux pycnotiques et d'autres au contraire, pourvu d'une chromatine épaisse sont ovoïdes et mesurent 11 µ x 17 µ . Ces discrètes modifications se retrouvent identiques et en même proportion du côté non opéré.

b - Dans la "pars albida" :

On retrouve cette intense activité secrétoire, les cellules sont hautes et assez sombres ainsi que les noyaux à très fine chromatine. Les images d'apocrinie sont plus rares et l'apex cellulaire est plutôt rectiligne. Certains noyaux clairs sont ovoïdes et volumineux (11 x 8 µ), parfois ils sont triangulaires à la coupe. Nous avons enfin observé quelques mitoses au sein de cellules riches en grains de secrétion.

Les modifications les plus notables sont de deux types : tout d'abord il existe dans de rares cellules, une petite vacuole juxta-nucléaire tranchant sur la densité optique d'un cytoplasme granuleux. D'autre part on note au contraire, l'apparition de cellules arrondies, comme gonflées, au cytoplasme très clair et dégranulé, offrant l'image d'une bulle intra épithéliale. Dans ce dernier cas, les noyaux sont de taille normale et très chromatiques.

Ici encore les modifications sont bilatérales à prédominance du côté opéré.

En dehors de ces images, la glande est normale tant sur les plans cytologique et histochimique que sur celui de la morphologie générale.

Sur un lapin sacrifié au 52ème jour, on retrouve dans le lobe rose de la glande de Harder les mêmes aspects d'exfoliation cellulaire. Les cellules binucléées sont rares ainsi que les gros noyaux ovoïdes ou triangulaires.

Dans le lobe blanc les modifications se majorent un peu, il existe des cellules binucléées dont certaines expulsent vers la lumière un noyau entouré d'une mince couronne cytoplasmique. Les images d'apocrinie sont parfois présentes mais les cellules glandulaires à phospholipides sont le plus souvent dégranulées à l'apex et présentent une zone basale optiquement dense et homogène. On retrouve de gros noyaux triangulaires, des cellules arrondies et claires, mais surtout les vacuoles juxta ou sous-nucléaires sont ici assez fréquentes tranchant sur la zone cytoplasmique basale chromophile. Ces vacuoles de 5 à 6 µ déforment parfois le noyau qui se dispose en croissant.

Dans le tissu conjonctif, les capillaires sont dilatés et on note un afflux de plasmocytes.

Toutes ces images sont bilatérales.

Au centième jour d'expérience les aspects observés sont multiples et n'évolueront que peu par la suite sinon dans un sens quantitatif (notre expérimentation se limite au 135ème jour).

Du côté opéré, dans le lobe rose on note l'apparition d'une disposition stratifiée ou au moins pseudo-stratifiée de l'epithelium dont certaines cellules possèdent un gros noyau de 10 à 12 µ d'aspect pré-mitotique. De fréquents placards d'exfoliation obstruent les lumières, cependant les cellules quelle que soit leur situation conservent des enclaves lipidiques soudanophiles de taille normale qui rejettent le noyau au pôle basal ou parfois au pôle apical.

Le côté non opéré présente les mêmes aspects, parfois de façon moins intense, parfois au contraire pour ce qui est de l'exfoliation cellulaire plus nettement.

A cent jours le lobe blanc du côté opéré, montre des alvéoles bordés par un epithelium très actif. Les unités glandulaires, vésiculaires à l'état normal, commencent à présenter des replis dans la lumière et se distendent un peu. On en arrive à des formes anatomo-microscopiques plus proches de celles d'un lobe rose physiologique que de celles d'un lobe blanc. Les cellules sont généralement hautes et étroites, surtout à leur base. Elles se disposent souvent en epithelium stratifié ou pseudo-stratifié et peuvent être binucléées. L'apex se dégranule et devient chromophobe tandis que la partie basale du cytoplasme est intensément acidophile. De ce fait les vacuoles juxta nucléaires de 7 à 14 µ ressortent très nettement ainsi que les cellules entièrement chromophobes et arrondies qui, intercallées dans l'epithelium, semblent dégénératives.

Les noyaux sont d'une grande variété chromatique et se disposent parfois, dans cinq à dix cellules voisines, en une ligne apicale bien régulière alors que les autres sont parabasaux. Les noyaux des cellules chromophobes sont généralement centraux et d'une grande densité optique. Enfin on observe de fréquentes mitoses au sein de cellules glandulaires non complètement dégranulées.

Les colorations histochimiques permettent de montrer que les produits de secrétion des deux lobes correspondent assez précisément aux produits physiologiques. Toutefois le fait que l'hématoxyline acide de Baker donne très inconstamment une teinte plus bleue violacée que noire, associé à l'aspect de quelques cellules à phospholipides multivacuolaires nous a amené à envisager l'éventuelle transformation du lobe blanc en lobe rose.

Ces formes particulières de cellules à phospholopides dégranulées et occupées par trois à six vacuoles rappellent en effet les cellules du lobe rose qui en comportent en moyenne dix à quinze.

Dans ce cas particulier le cytoplasme conserve quelques travées très éosinophiles et assez larges et le noyau est comparable à un noyau du lobe rose.

Mais le plus frappant est la disposition de ces cellules en nappes au sein d'un alvéole normalement bordé par des cellules à phospholipides. L'epithelium original dégranulé fait brutalement place à des cellules identiques aux cellules à lipides soudanophiles moins riches toutefois en vacuoles. Plus rarement il peut exister une ou deux cellules de type intermédiaire. Cette intrication indiscutable ayant été rencontrée à la frontière des deux lobes pour la première fois, ce phénomène ne nous a semblé caractéristique de la gangliectomie qu'après l'avoir retrouvé chez différents animaux (après 100 - 120 - 135 jours d'expérience) en situations les plus diverses. C'est ainsi que nous l'avons aussi observé en périphérie du lobe blanc, en plein centre de celui-ci et suivi sur de nombreuses coupes sériées. Enfin nous avons remarqué que cette évolution se fait par ilots, plusieurs alvéoles adjacents étant le siège de ces modifications et arrivant ainsi à occuper le volume entier d'un petit lobule entouré de conjonctif.

Le problème qui se pose alors est de savoir si la vacuole juxta-nucléaire représente ou non la première manifestation de lipides banales au sein d'une cellule à phospholipides dégranulée et ayant perdu une partie de son activité métabolique. Nous avons donc tenté une coloration au bleu B.Z.L. sur coupes à congélation, qui s'est révélée négative au niveau des vacuoles juxta-nucléaires (à l'exclusion en certains cas d'une infime zone périphérique) et ceci à température normale comme à 56°, température où les grains phospholipidiques se colorent. Enfin ces vacuoles uniques sont de taille très supérieure à celles des cellules qui en contiennent plusieurs et ne réduisent pas non plus l'acide osmique. Nous devons assimiler leur contenu à un liquide sous tension résultant d'une lésion particulière et qui déprime le noyau. Il semble intéressant de rapprocher une observation de vacuoles liquidiennes identiques, en position basales et juxta-nucléaires, faite au niveau des glandes salivaires séreuses et dégranulées du rat blanc, après castra-

tion et injection de testostérone. Il s'en suivait à longue échéance une transformation du produit de sécrétion qui devenait mucoïde (29).

En plus de ces modifications cytologiques qui vont dans le même sens que la modification de vésicules du lobe blanc en alvéoles anfractueux de type lobe rose, il apparaît dès le faible grossissement des zones cellulaires compactes. Ces ilots épithéliaux sont intercalés entre quelques unités sécrétrices et présentent toutes les altérations cellulaires décrites plus haut à l'exception de la transformation en cellules d'aspect "cellule du lobe rose". C'est-à-dire, qu'on y retrouve en proportion variable, la dégranulation du cytoplasme, l'apparition de vacuole juxta-nucléaire et celle de cellules arrondies et chromophobes dont la forme tranche sur l'aspect généralement polygonal. Après avoir effectué des coupes sériées il est net que ces ilots ont un volume imtant ; mais il est difficile de situer leur origine :

- S'agit-il d'ilots parenchymateux denses ayant pris la place d'une vésicule ?
- ou s'agit-il de coupes tangentielles d'un pôle alvéolaire particulièrement stratifié ?

Il nous semble que la première supposition peut-être la bonne car nous avons rarement observé une stratification polaire suffisamment intense sur des coupes transversales d'alvéoles pour donner autant d'ilots et d'une telle surface en coupe tangentielle. Mais rien ne nous permet de l'affirmer.

Les septa conjonctifs après cent jours d'expérimentation sont oedématiés et infiltrés de nombreux plasmocytes.

Du côté non opéré le lobe blanc présente les mêmes caractéristiques : vacuoles juxtanucléaires parfois énormes, cellules binuclées, cellules en "bulles" chromophobes qui se retrouvent dans les alvéoles et les ilots denses. Les images de modification dans le sens du lobe rose sont présentes mais plus rares, elles sont plus anatomo microscopiques (alvéoles et non vésicules) que cytologiques.

Les animaux sacrifiés plus tardivement ne montrent que des images voisines des précédentes, en quantité souvent augmentée, mais on retrouve toujours, dans le lobe blanc :

- Un aspect général alvéolaire plus que vésiculeux.
- Une exfoliation en larges placards nuclées.
- Une stratification de l'epithelium.
- La présence d'ilots cellulaires compacts.
- Celle de cellules tuméfiées, chromophobes.
- Une dégranulation générale avec perte de l'apocrinie.
- Des vacuoles sous nucléaires repoussant le noyau vers l'apex.
- Quelques noyaux de 9 à 11 µ très clairs.
- Des mitoses fréquentes.
- L'apparition de cellules voisines de celles du lobe rose en nappes incluses dans les cellules dégranulées.
- Une dilatation des capillaires avec infiltration lympho-plasmocytaire.

Dans le lobe rose :

- Quelques placards d'exfoliation.
- Des images de stratification.
- Des cellules binucléées.
- Quelques gros noyaux

etc...

Ces transformations, et en particulier celles portant sur le lobe blanc, étant la conséquence d'une gangliectomie unilatérale nous avons cherché à objectiver d'éventuelles modifications des fibres nerveuses sympathiques. C'est pourquoi nous avons pratiqué une fixation imprégnation à l'acide osmique-iodure de potassium sur une partie des glandes droites et gauches d'animaux présentant par ailleurs les transformations décrites plus haut.

Cette méthode (19) qui nous a déjà montré l'innervation amyélinique des glandes lacrymales et nictitantes est d'une utilisation délicate sur un organe riche en lipides. Cependant si les résultats sont souvent inconstants ils n'en sont pas moins spectaculaires.

Lobe blanc : Du côté non opéré la glande de Harder du lapin sacrifié au 100ème jour présente une riche innervation végétative très bien imprégnée sur certains blocs. Les fibres nerveuses amyéliniques arrivent en paquets le long des vaisseaux et se séparent très tôt en de courts petits filets. Certains de ces faisceaux atteignent les alvéoles et se dissocient rapidement à leur contact. D'autres fois des fibres isolées se dirigent vers les unités glandulaires. Les fibres nerveuses se bifurquent au contact des basales qu'elles franchissent pour se surimprimer sur les cellules secrétrices. On peut ainsi les suivre "barrant" deux à trois cellules au niveau de leur zone sous nucléaire, ou, plus souvent entre les cellules ou entre la basale et les cellules.

Au niveau des ilots cellulaires on s'aperçoit que très rapidement les fibres amyéliniques bifurquées fusionnent ensuite avec d'autres fibres, tressant un réseau à mailles polygonales de 15 à 20 µ .

Les fibres amyéliniques généralement rectilignes deviennent très ondulantes une fois la basale d'un alvéole franchie, au moment où elles s'insinuent entre les cellules en particulier. Elles présentent de fréquentes varicosités ovoïdes de 4 x 2 µ disposées en chapelet et parfois, dans les zones de bifurcation, des images triangulaires plus importantes correspondant sans doute à des cellules interstitielles.

Du côté opéré, les mêmes images ont été retrouvées, en même fréquence et même disposition ; et cela de façon systématique. Dans les deux glandes d'un animal opéré de façon unilatérale on retrouve en fait une disposition superposable à celle d'un témoin, et d'éventuelles différences quantitatives n'ont rien de significatif puisqu'elles surviennent indifféremment du côté opéré ou de l'autre.

Mentionnons enfin que cette méthode nous a permis d'affirmer l'existence de cellules myoépithéliales dans la glande de Harder. Cette question fort débattue nous semble définitivement réglée par la mise en évidence sur des coupes tangentielles d'alvéoles de cellules stellaires (45 µ dans leur plus grande dimension) dignes des plus belles cellules myoépithéliales décrites ailleurs.

Au niveau du lobe rose :

Du côté opéré comme de l'autre on peut décrire une innervation plus discrète qu'au niveau du lobe blanc. Les fibres amyéliniques sont plus rares, plus rectilignes, mais la disposition générale est la même.

Du côté opéré (imprégné en même temps et dans les mêmes conditions que l'autre côté et que les fragments de lobes blancs) il semble y avoir une diminution quantitative du réseau, notable quoique discrète.

En résumé :

Sur les imprégnations pratiquées chez des animaux sacrifiés à des temps divers on retrouve la notion paradoxale de réseau amyélinique identique chez le témoin et chez l'animal gangliectomisé, avec au contraire des différences cytologiques bien nettes (dans des intervalles de temps de 27 à 135 jours) ceci pour le lobe blanc essentiellement. Les modifications observées dans l'innervation amyélinique du lo-

be rose sont minimes tandis que là encore quelques modifications cytologiques se manifestent. En outre une transformation de cellules à phospholipides en cellules à lipides banales semble résulter de notre expérimentation par ganglioctomie cervicale supérieure.

Enfin il convient ici de citer Björkman qui décrit dans le lobe à graisses neutres, des images dégénératives peu différentes de celles que nous avons obtenu par l'expérimentation et parfois des aspects d'holocrinie que nous avons aussi nettement majorés. Cet auteur se base sur les rares images "physiologiques" reproduites en grand nombre dans notre étude par lésion du Système nerveux cervical supérieur, pour considérer la glande de Harder comme une glande de Moebomius modifiée.

II - CHEZ LE RAT BLANC :

Nous avons pratiqué comme le lapin une ganglioctomie cervicale supérieure unilatérale qui entraînerait régulièrement une diminution de la fente palpébrale homolatérale dans la demi-heure suivante.

A très longue échéance certains rats supportent mieux l'ablation du glanglion cervical supérieur que ne le font les lapins, mais nous avons enregistré un grand nombre de décès précoces.

Les animaux ont été sacrifiés successivement à :

50 jours.
60 jours.
120 jours.
200 jours.
et 265 jours.

Les glandes de Harder et de Lowenthal ont été prélevées des deux côtés et fixées dans différents liquides permettant ainsi des études topographiques, histochimiques et de microscopie électronique.

Les animaux sacrifiés aux alentours des deux mois suivant l'opération n'ont présenté aucune différence de poids ni de morphologie en microscopie optique au niveau des glandes de Loewenthal et de Harder.

Chez les animaux sacrifiés 200 jours et plus après l'opération, le poids, la taille et l'aspect macroscopique de ces deux glandes n'étaient en rien modifiés par rapport aux témoins. (compte tenu de l'extraordinaire variabilité physiologique de la glande de Loewenthal).

Sur le plan microscopique au contraire, on notait de discrètes modifications bilatérales portant essentiellement sur la glande de Harder.

A - La glande de Harder :

A un faible grossissement elle peut présenter une lobulation et une morphologie alvéolaire normales. Parfois au contraire des placards d'exfoliation cellulaire comblent littéralement les lumières laissant très peu de place aux produits de sécrétion naturellement colorés et confèrant à l'organe un aspect parenchymateux dense. Les rares alvéoles dépourvus de placards d'exfoliation contiennent un produit acajou, plus sombre et plus compact que chez le témoin. Il est ici aggloméré en nodules arrondis et non plus étalé en flaque.

Les cellules binucléées non exceptionnelles chez le témoin sont ici plus fréquentes, de même que les noyaux de gros volume. Ceci est visible dès le 120ème jour. Nous trouvons ainsi sur un champ sélectionné à équidistance du centre et de la périphérie de l'organe, et à distance de tout conjonctif les chiffres suivants :

- Témoin pour 100 cellules glandulaires :

  . 10 cellules binucléées
  . 5 cellules à noyau supérieur ou égal à 9µ (Normale=7µ)
  . 8 à 10 cellules à noyaux pycnotiques.

- Chez l'animal opéré et sacrifié à 120 jours :

pour 100 cellules glandulaires :

. 20 à 30 cellules binucléées
. 12 à 15 cellules à noyau supérieur ou égal à 11µ
. 8 à 10 cellules à noyaux pycnotiques.

Nous attirons l'attention sur le fait que ces chiffres sont donnés après une succession d'observations et à titre indicatif. Ils ne sont pas le fruit de recherches statistiques rigoureuses et doivent être comme tels, envisagés avec réserve.

Il ressort néanmoins de cette comparaison que de nombreuses cellules se sont binucléées et que les gros noyaux sont plus fréquent et plus volumineux. Ils restent cependant ronds, clairs, montrant des nucléoles et une légère condensation chromatinienne en 5 à 6 mottes discrètes et périphériques. Les images de noyaux triangulaires sont rares.

Pour le reste de la cellule nous retrouvons après 200 jours une fréquente apparition de vacuoles juxta (latéro) nucléaires d'assez gros diamètre (7 à 15 µ). Ces observations rappellent nettement ce qui se passe chez le lapin où, comme chez le rat elles sont physiologiquement absentes (ou exceptionnelles chez le rat). Enfin il est possible de noter quelques callules chromophobes, très pâles et arrondies au sein de l'epithelium dont le polymorphisme est naturellement la règle puisque chez le rat deux produits de sécrétion sont présents en proportions variables dans les cellules.

Au niveau du délicat tissu conjonctif septal, les capillaires sont dilatés, mais il n'y a qu'une densité très normale de lymphocytes et de mastocytes.

Après des durées d'expériences plus longues les images n'évoluent que très peu et seulement dans le domaine quantitatif. On retrouve des vacuoles juxta-nucléaires, des placards de desquamation etc... Il n'y a pas d'apparition notable de vacuoles à lipides soudanophiles puisqu'elles sont physiologiques et en nombre variable selon les cellules dont la sécrétion est mixte chez le rat.

B - La glande de Loewenthal :

Il peut sembler illusoire de chercher des modifications objectives dans une glande en perpétuelle transformation physiologique dont le résultat n'est jamais prévisible. C'est pourquoi nous n'avons noté que les images les plus fréquentes et jamais rencontrées auparavant. Enfin nous les présentons en rappelant que tous les aspects histologiques aussi étranges soient-ils, semblent être possibles au sein de cette glande.

Pour les zones composées d'acini séreux plus ou moins surchargés de lipides et aux noyaux de tous aspects, il n'est pas possible de décerner de modification. Certes les noyaux des cellules séreuses sont-ils souvent "troués" et même y-a-t-il des régions où ils le sont systématiquement, mais sachant que l'évolution normale de la glande peut passer par des images de ce type il est impossible de conclure. Tout au plus peut-on remarquer une infiltration du tissu conjonctif par des cellules libres.

Dans les zones "hardérisées" on retrouve une légère tendance de l'epithelium, habituellement simple, à se stratifier. Les vésicules tendent à prendre une forme en "feuilles de fougères". Les cellules binucléées sont rares mais les vacuoles juxta-nucléaires sont présentes quoiqu'en proportion moindre que dans la glande de Harder. Si ce tableau évoque discrètement celui décrit à propos des glandes de Harder vraies du rat et du lapin, on note l'absence relative de binucléation et les gros noyaux sont ici rares, atteignant exceptionnellement 9 µ (normale 7 µ). Le gangliectomie cervicale supérieure entraîne donc essentiellement une activation cellulaire avec multiplication intense et modification de la cellule au niveau de la glande de Harder, et à moindre titre au niveau de la vésicule hardérienne de la glande de Loewenthal.

Cependant, le produit d'excrétion situé dans les canaux (et comportant quelques placards d'exfoliation) est nettement coloré et présent en très grande quantité chez les rats opérés depuis plus de deux cents jours. Tout semble alors se passer comme si la

gangliectomie entraîne un accroissement diffus de la secrétion, sans grandes lésions cytologiques. Au maximum avons nous observé une quantité jamais rencontrée d'alvéoles hardériens aux premiers stades et qui semblent confluer secondairement, d'autre fois les images "kystiques" de Bacquiche étaient particulièrement nombreuses. Il s'agit de vésicules à epithelium très plat, agranulaire et dépourvu de vacuoles faisant penser à des cavités kystiques ou à des images d'épuisement. Le problème dans ce cas est de savoir si la gangliectomie est la cause de ces formes glandulo-kystiques (rares physiologiquement) ou si nous avons sacrifié les deux animaux qui les présentaient au moment d'une "explosion" de ce type de hardérisation. Le faible nombre d'animaux montrant ces aspects interdit toute extrapolation statistique.

Nous avons comme chez le lapin pratiqué des imprégnations à l'acide osmique-iodure de potassium sur les glandes de Harder et de Loewenthal.

Sur un animal sacrifié au 250ème jour après gangliectomie unilatérale, nous avons observé :

1 - Au niveau de la glande de Loewenthal :

Des paquets épais et irréguliers de fibres nerveuses amyéliniques cheminent dans les travées conjonctives entre les acini séreux. Ces faisceaux se divisent dans les espaces compris entre trois ou quatre acini, donnant des branches en corbeille autour de chaque acinus. A distance de ce point d'arrivée, les fibres épaisses sont isolées, assez rectilignes et peu ramifiées, s'insinuant profondément entre les cellules séreuses.

Au niveau des vésicules hardérisées, les fibres amyéliniques sont plus ondulées et moniliformes. Comme les lipides de ces vésicules sont osmiophiles, il est difficile de préciser si les fibres s'insinuent ou non entre les cellules.

Enfin cette méthode révèle des cellules myoépithéliales au niveau des acini séreux.

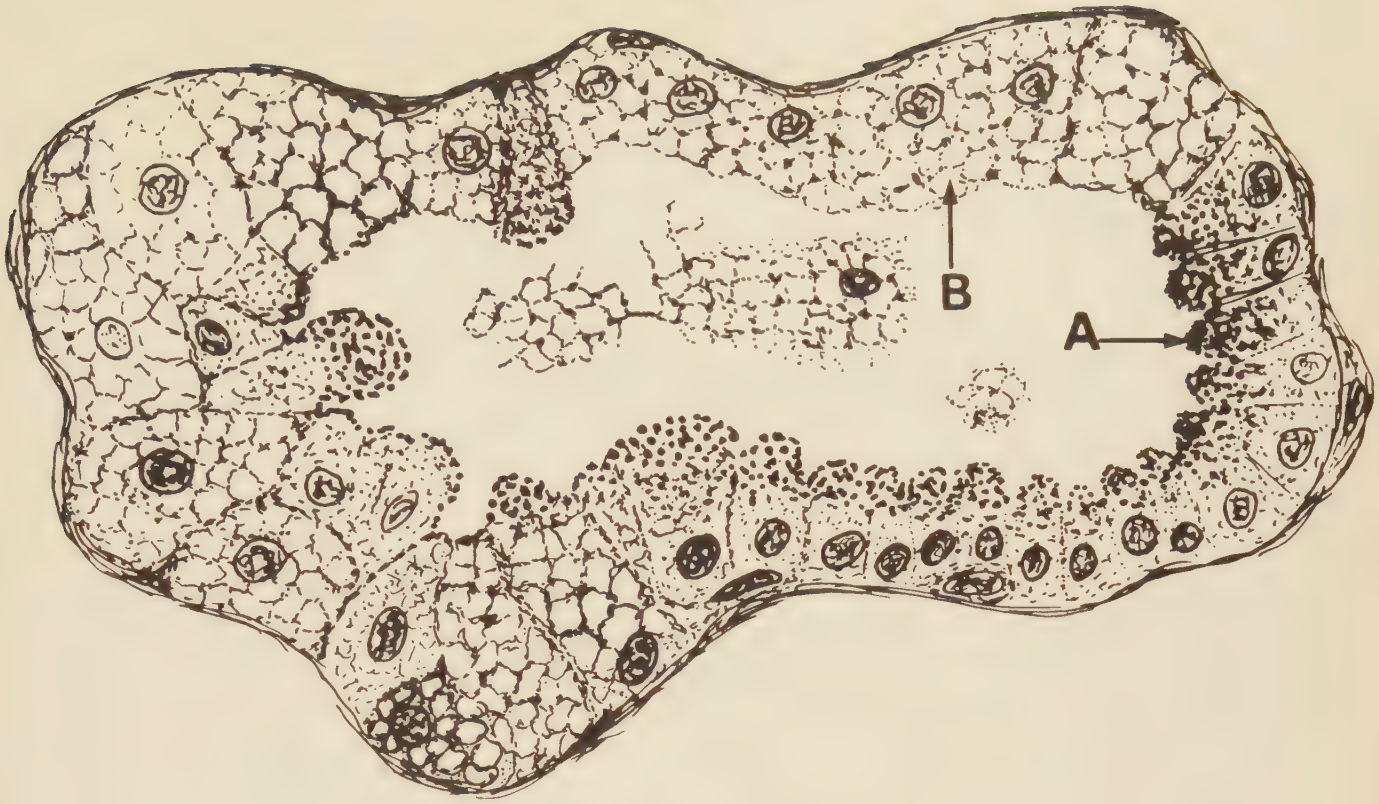
2 - La glande de Harder :

Elle présente des cellules franchement osmiophiles et d'autres moins. L'imprégnation ne montre donc que quelques rares images de fibres péri-alvéolaires, plutôt rectilignes et de diamètre homogène assez épais.

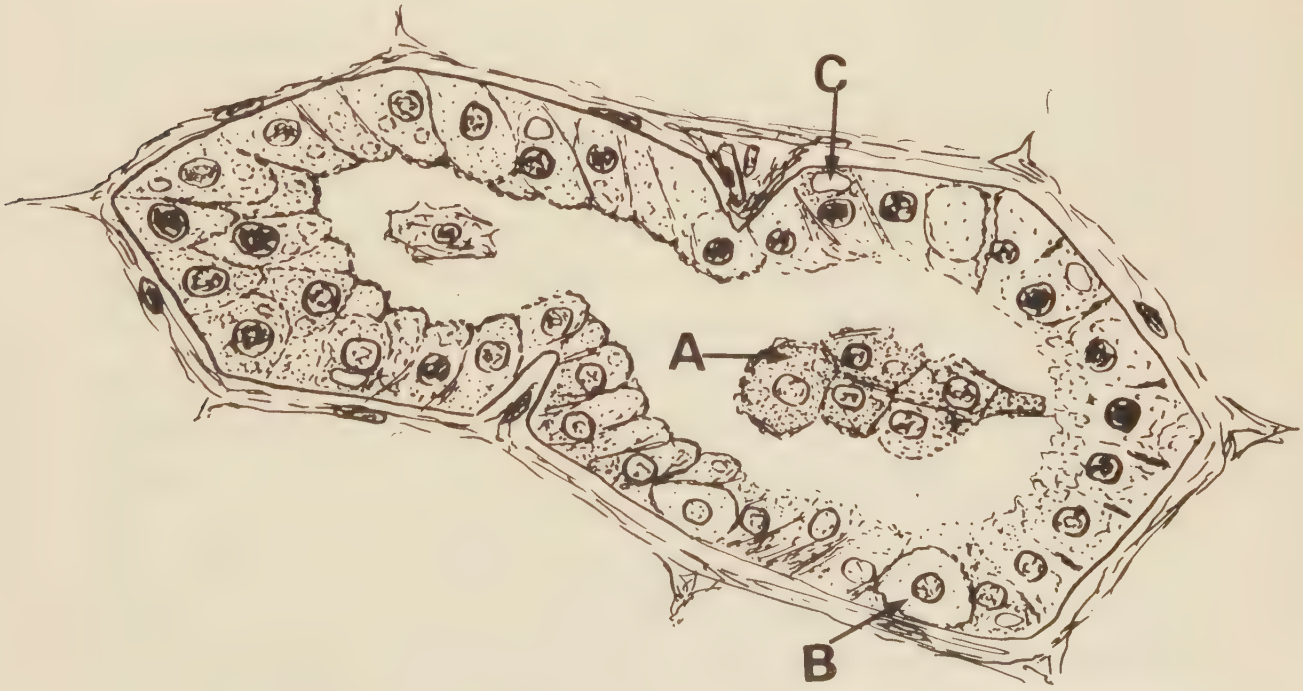
Les études comparatives entre : des témoins, le côté non opéré et le côté opéré ne nous ont montré dans les deux glandes du rat blanc qu'une faible diminution (inconstante) de la densité en fibres nerveuses amyéliniques imprégnées, du côté opéré par rapport au témoin et au côté normal.

Chez un rat sacrifié au deux centième jour, les blocs des glandes droites et gauches ont été imprégnés en même temps et dans les mêmes bains. L'innervation amyélinique semblait peu ou pas déficitaire à droite alors qu'à gauche il semblait y avoir une faible diminution des fibres imprégnées. Or ce rat particulier avait été opéré des deux côtés avec prélèvements vérifiés histologiquement (l'analyse des lames s'effectuait à "l'aveugle").

Il semble donc n'y avoir chez le rat, comme chez le lapin, que des modifications minimes voire inconstantes de l'innervation amyélinique telles qu'elle est révélée par "l'osmium-iodure", après ganglionectomie cervicale supérieure. Cependant des modifications cytologiques des glandes de Harder sont observables et se correspondent en partie dans les deux espèces, de même qu'elles se retrouvent en partie dans les zones hardérisées des glandes de Loewenthal du rat blanc.



Tubulo-alvéole mixte dans la glande de Harder du lapin . Cet aspect est physiologiquement rare mais devient frèquent après notre expérimentation . A-cellule de type Pars Alba . B-cellule de type Pars Rubicunda .



Alvéole de glande de Harder de rat après expérimentation .
A-placard de desquamation . B-cellule claire . C-vésicule sous nucléaire .

CHAPITRE V

LA GLANDE DE LOEWENTHAL DU RAT BLANC EN CULTURE DE TISSUS

L'étude des volumineux noyaux de la sus parotidienne et celle de leur répartition selon les âges ont été souvent entreprises (16 - 17) et on a tenté aussi de préciser leur signification dans le dimorphisme sexuel de la glande.

Il semble que chez le rat blanc la glande séreuse de Loewenthal reste de type immature et homogène dans les deux sexes jusqu'à 21 jours au moins (30 jours et plus pour Baquiche). Puis des modifications nucléaires apparaissent chez les adultes et surtout chez les mâles. R. Carrière a observé des noyaux polyploïdes chez les mâles adultes thyroïdectomisés et castrés, soumis à la thyroxine (La testostérone qui facilité la polyploïdisation ne serait pas suffisante pour la déclancher). M. Gabe considère que les oestrogènes sont les hormones prépondérantes quant au devenir de la glande de Loewenthal. Pour lui, schématiquement, la castration du mâle pas plus que l'injection de testostérone ne modifient la glande tandis qu'en 30 jours, la castration de la femelle induirait une glande de type mâle, évolution réversible par action des oestrogènes. La glande neutre serait donc (Gabe) celle du mâle, tandis que pour M. Baquiche ce serait celle qu'on observe chez les mâles ou les femelles castrés. Ce type serait alors intermédiaire entre l'aspect mâle et l'aspect femelle quoique plus proche de ce dernier.

Ces expériences concernant les études hormonales ont été menées "in vivo", et Nikiforova, comme Teir, n'ont étudié ces modifications (peu probantes) de la glande de Loewenthal qu'en chambre de diffusion intra abdominale.

Il nous semble donc y avoir place pour une étude des cultures "in vitro" en milieux ordinaires, enrichis en hormones ou en milieux toxiques (ou insuffisamment renouvelés) etc... des glandes sus-parotidiennes des rats blancs mâles et femelles et à différents âges.

Nous n'envisageons ici que les cultures de glande de Loewenthal de jeunes rats des deux sexes et celles de glandes d'adultes mâles et femelles en milieux normaux, nous réservant une étude plus complète dans un travail ultérieur.

I - DONNEES HISTOLOGIQUES :

A - La glande de Loewenthal du rat de moins de 30 jours :

Dans les deux sexes le tractus génital est encore infantile, sans spermatogénèse ni corps jaune. A 12 jours les acini glandulaires mesurent de 25 à 35 µ de diamètre (pour atteindre 60 à 80 µ vers le 30ème jour). Ils sont de forme régulière et étroitement tassés les uns contre les autres. Jusqu'à cet âge, la glande de Loewenthal possède encore un aspect séreux immature ; les acini sont clairs centrés par une lumière bien visible de 2 à 8 µ qui disparaîtra vers la fin du premier mois. L'aspect très jeune est peut être encore plus tubuleux qu'acineux. Les limites cellulaires sont exceptionnellement visibles et l'ensemble d'un acinus est franchement éosinophile. Les noyaux moyennement chromophiles sont ronds, homogènes mesurant 6 µ environ. Dans les deux sexes les mitoses nombreuses s'effectuent sans anomalie apparente.

Le chorion est minime mais riche en capillaires de très faible calibre dont la lumière est bien arrondie.

A partir de 20 jours, les noyaux deviendront plus volumineux quelques uns mesurant jusqu'à 15 µ (pour 6 à 8 en moyenne). Ils sont plus denses chez les mâles où les mitoses seraient plus fréquentes que chez les femelles. Les acini sont alors mieux dessinés par augmentation du tissu conjonctif et présentent des limites cellulaires plus nettes tandis que l'ergastoplasme basal apparaît.

B - La glande de Loewenthal chez le rat blanc adulte :

1 - Chez le mâle :

Nous avons décrit précédemment les caractères de la glande de Loewenthal chez les mâles ; nous rappellerons seulement les points suivants qui permettent par comparaison de situer le dimorphisme sexuel.

- Acini larges (80-150 µ), bien individualisés et peu serrés.
- Limites cellulaires souvent peu visibles.
- Chromatine épaisse - mitoses fréquentes - images d'amitose.
- Polymorphisme nucléaire à noyaux "monstrueux" c'est-à-dire à la fois géants et de forme irrégulière.
- Cellules bi, tri, tétra...nucléées.
- Nucléoles plasmatiques et noyaux "troués".
- Vacuoles cytoplasmiques souvent rencontrées.
- Hardérisation fréquente.

2 - Chez la femelle :

- Acini plus petits (60 - 100 µ), tassés.
- Limites cellulaires souvent bien visibles.

- Chromatine fine - mitoses rares.
- Polymorphisme nucléaire sans noyaux "monstrueux" ; les plus gros atteignant 20 µ.
- Cellules binucléées, exceptionnellement trinucléées.
- Absence de nucléole plasmatique.
- Vacuoles cytoplasmiques rares mais apex cellulaire d'aspect plutôt mucoïde tandis que la base est basophile.
- Hardérisation plus rare.

3 - Chez les castrats, mâles ou femelles (Baquiche) :

- Acini moyens, peu tassés.
- Limites cellulaires moyennement nettes.
- Chromatine souvent épaisse.
- Polymorphisme nucléaire à rares noyaux "monstrueux".
- Cellules trinucléées.
- Rares noyaux présentant un nucléole plasmatique.
- Vacuoles cytoplasmiques.

II - LES CULTURES :

A - Les cultures de glande de Loewenthal chez les jeunes rats blancs :

1 - Chez le rat de 24 heures :

Des explants ont été cultivés en tube de Leighton.

Le substrat était composé de plasma et de jus embryonnaire additionné à la quinzième heure de 1,5 ml de milieu liquide composé de :

90 % de milieu Eagle MEN.

et de 10 % de sérum de veau embryonnaire.

2 - Après 5 jours de culture l'aspect des explants des deux sexes peut se résumer ainsi :

Les fragments de glande pris au hasard dans le parenchyme ne correspondent plus aux images originelles mais sont le siège d'une modification spectaculaire rappelant avec précision l'embryogénèse d'une glande exocrine quelconque. On observe ainsi la poussée en plan d'un gros canal à divisions plus ou moins dichotomiques en canaux plus petits. Ceux-ci à leur tour subissent des divisions successives aboutissant à de courts canaux grêles de 4ème à 5ème ordre dilatés en alvéoles terminaux - (quelques alvéoles sont appendus directe- à des canaux de 2ème et 3ème ordre). Le tout donne l'aspect classique, essentiellement canalaire, en grappe de raisin d'une glande en évolution. Les grains de raisin étant représentés par des dilatations terminales des canaux et non par des acini. Ces dilatations sont le siège de mitoses fréquentes au sein d'un massif épithélial qui semble parfois plein. Les cellules des canaux et des alvéoles terminaux sont assez homogènes.

Le conjonctif péri-canalaire possède un aspect jeune et mésenchymateux. A distance il se différencie en fibroblastes orientés parallèlement formant une sorte de capsule qui entoure la grappe canalaire. Cette couche fibroblastique n'envoie pas de septa entre les gros canaux. Enfin hors de cette pseudo capsule il apparaît quelques "pousses" cellulaires centrifuges et radiées, essentiellement formée de fibroblastes et de cellules de type mésenchymateux. On peut parfois observer à ce niveau des cellules d'aspect épithélial à gros noyaux très clairs et globuleux, occupé par deux à trois mottes chromatiniennes discrètes ; le cytoplasme est plutôt granuleux. Ces cellu-

les peuvent être binucléées ou posséder des noyaux volumineux atteignant 35 µ de diamètre au lieu de 15-20 µ , en moyenne. Dans ce cas les mottes chromatiniennes sont plus nombreuses bien que l'aspect général du noyau reste clair.

Dans les zones périphériques de "pousse" cellulaire on observe de très nombreuses mitoses normales à tous les stades. Certaines peuvent sembler plus riches en matériel chromatique. Enfin il existe des zones de dégénérescence cellulaire par surcharge lipidique donnant un aspect spumeux au cytoplasme et pouvant modifier l'image et la situation du noyau.

Au cours du 7ème jour de culture, l'aspect "organogénique" persiste présentant cependant quelques modifications. Les gros canaux se boursouflent et forment de nombreuses poches assez volumineuses en cul de sac. Les massifs alvéolaires terminaux continuent à se développer arrivant parfois au contact de la pseudo capsule fibroblastique. Le tissu mésenchymateux se différencie et s'oriente entre les familles canalaires nées des premières ramifications des plus gros canaux. Ces rares pseudo-septa fibroblastique atteignant le plus souvent la coque périphérique de l'explant. Celle-ci s'épaissit et de nombreuses pousses cellulaires radiées semblent s'en échapper.

Une coupe en paraffine de culture prélevée au 8ème jour montre des canaux à deux couches de petites cellules cubiques, sombres. Les dilatations ne sont parfois limitées que par une seule couche cellulaire qui est alors formée de cellules pavimenteuses. Les massifs cellulaires denses sont formés de cellules homogènes, de petite taille à noyau rond de 7 µ de diamètre. Quelques rares cellules épithéliales isolées sont situées à distance dans le substrat fibrineux. Elles sont plus grandes et possèdent un noyau clair de 12 µ de diamètre.

Au 12ème jour de culture la moitié des explants est complètement remaniée offrant l'image d'une culture histiotypique classique. L'autre moitié conserve l'aspect organo-typique avec apparition de longs canaux (400 µ) rectilignes issus des zones canalaires dilatées

décrites plus haut. Ces canaux de petit diamètre sont communs aux deux sexes et semblent parfois être le siège d'interruptions successives pouvant offrir une disposition en pointillé sur une culture vue à plat, sans microtomie.

Les cellules épithéliales isolées qui poussent en périphérie sont surchargées de lipide et présentent un noyau le plus souvent pycnotique, elles apparaissent toutes nettement dégénérescentes.

Il est à noter que ces images ont été reproduites en chambre de Rose (cultures réellement organotypiques) et que des coupes en paraffine ont montré la disposition classique d'une glande séreuse en pleine évolution embryologique. Ainsi l'apparition de canaux dichotomes puis la lobulation discrète autour d'une arborisation dont les extrémités se renflent en massifs destinés à donner les futurs acini, forment des images assez comparables à celles des bourgeons parotidiens chez le foetus humain de 90 jours.

Des cultures effectuées au troisième jour de vie dans un milieu différent (M 199) peu favorable à la multiplication intense des cellules de la glande de Loewenthal se sont montrées fort différentes. Très rapidement les explants ont été remaniés, n'offrant jamais d'organisation reconnaissable. Les pousses cellulaires épithéliales périphériques de même que les cellules épithéliales isolées situées à la place originelle de l'explant ont été elles aussi très modifiées.

Dès le cinquième jour de culture on a pu observer de volumineuses cellules épithéliales libres, plurinucléées, au cytoplasme périnucléaire granuleux et parfois surchargé d'une vacuole lipidique étroitement associée au noyau - les cellules épithéliales mononucléées possédaient un noyau clair de 25 à 30 µ , les cellules plurinucléées ayant des noyaux sombres de 18 µ, qui paraissaient fréquemment issu d'images dites d'amitose.

Au vingtième jour de culture les aspects étaient quelque peu différent avec en particulier, disparition relative de fi-

broblastes. Les cellules épithéliales au cytoplasme granuleux et souvent riche en lipides montraient des noyaux clairs, et ronds de 30 µ à deux ou trois nucléoles tandis que d'autres possédaient une chromatine densifiée, tigroïde rappelant celle des noyaux monstrueux observés "in vivo". Ces noyaux de (15µ x 25 µ) étaient souvent doubles, fractionnés, déformés en fer à cheval, en sablier etc... Enfin, on notait dans cette catégorie nucléaire l'apparition de faux nucléoles de type "nucléoles-plasmatiques" décrits précédemment.

Ici encore les images d'amitoses étaient fréquentes tandis que celles de mitoses se faisaient rares.

3 - Les cultures effectuées au cinquième jour dans les mêmes conditions que celles effectuées à partir d'animaux de 24 heures (même milieu) nous ont aussi donné des aspects organotypiques. Ici en quatre jours de culture l'explant, sans doute plus mature, donnait encore une image de type embryologique. On notait des canaux assez droits et fins, bifurqués mais la composante alvéolaire, voire acineuse apparaissait plus nettement que dans les cultures de même âge faites à partir d'animaux de 24 heures de vie. L'aspect canalaire au contraire était nettement plus discret avec en particulier diminution du calibre des canaux.

Les cellules épithéliales isolées, non exceptionnelles en périphérie montraient des images très variées :

- Cellules à gros noyau clair souvent binucléolé et à "barre" chromatinienne transversale.
- Cellules binucléées à noyaux sombres plus petits.
- Rares cellules à noyaux denses et "monstrueux" ou bourgeonnant.
- Fréquence des mitoses normales.
- Fréquence des surcharges lipidiques soudanophiles dans des cellules à noyau unique, normal ou pycnotique.

En fait, si la zone organogénique semblait bien différente de celle d'une culture de glande de 1 jour, les aspects histiotypiques eux aussi étaient le siège de modifications plus nettes et surtout plus précoces, mais demeurant dans la même lignée de transformations.

Enfin ici encore les modifications observées étaient les mêmes dans les deux sexes.

4 - Sur des cultures un peu plus tardives les résultats seront généralement superposables au schéma suivant, représentant l'évolution de la culture de glande de 9 jours.

Vers le 7ème-8ème jour, l'explant est remanié sans avoir présenté de structure organotypique, la pousse cellulaire est discrète. On retrouve des cellules épithéliales à cytoplasme granuleux, à noyau clair, rond et nucléolé, présentant souvent une barre chromatique transversale. Quelques cellules sont binucléées, à petits noyaux sombres ou à gros noyaux clairs. Les cellules à trois ou quatre noyaux sont rares ainsi que les cellules à noyaux tigroïdes ou "monstrueux". Les surcharges lipidiques discrètes sont à ce stade l'apanage de cellules à noyau unique.

Vers le 14ème-15ème jour, on retrouve les cellules précédentes et des cellules à noyaux tigroïdes. Certains sont fragmentés ou bourgeonnent. Parfois 3 ou 4 noyaux cohabitent dans la même cellule où ils deviennent souvent triangulaires par pression réciproque. Les mitoses se font plus rares et des modifications cytoplasmiques se manifestent : vacuolisation, apparition de filaments colorables au crésyl violet ... etc... mais les noyaux vraiment "monstrueux" sont encore rares. Enfin les inclusions lipidiques apparaissent dans les différents types cellulaires.

Au 21ème jour, beaucoup de cultures sont dégénératives. Celles qui demeurent en bon état montrent des nappes épithéliales importantes (les fibroblastes ont presque disparu ainsi que l'explant proprement dit). Les cellules composant ces nappes sont de plusieurs types.

- Les plus nombreuses, au cytoplasme clair, possèdent des noyaux très clairs nucléolés, à barre chromatinienne typique. Elles sont généralement mononucléées et la taille des noyaux est très variable. Mesurant 12 x 20 µ en moyenne ils atteignent 30 x 40 µ. On note cependant que les premiers forment une population assez nombreuses et homogène tandis que les noyaux géants qui sont de taille plus variable au sein de leur groupe possèdent parfois un gros nucléole brillant, et acidophile, futur nucléole plasmatique.

- Les cellules plurinucléées ont de deux à quatre noyaux. Ceux-ci sont de petite taille et denses ou de taille plus importante (20 x 25 µ) et sont alors clairs. Leur irrégularité de forme semble venir de leur tassement réciproque.

- Les cellules à noyaux "tigroïdes" sont généralement granuleuses et plus colorables que les autres. Les noyaux sont de taille et de forme assez variables. Il existe ainsi des cellules à gros noyau unique relativement peu dense et d'autres à petit noyau de 10 à 20 µ très chromophile. Cette catégorie de noyaux est plus polymorphe que les précédentes : on y retrouve des images d'étranglement, de fréquents noyaux en forme de C etc... . Dans ce derniers cas l'incurvation du noyau enserre une zone cytoplasmique très chromophile prenant l'hématoxyline et se colorant en rouge ou en brun par le crésyl-violet. D'autres fois au contraire le noyau semble déprimé par une vacuole incolore.

Les cellules plurinucléées à noyaux tigroïdes sont rares, elles possèdent rarement plus de deux petits noyaux.

Les nucléoles plasmatiques, rares dans ces cellules, déforment ou fragmentent les noyaux qui en sont le siège. Le cytoplasme des cellules est alors globalement très chromophile.

- Enfin il existe des cellules à noyaux "monstrueux" c'est-à-dire à la fois volumineux et de forme irrégulière. De densité optique intermédiaire entre celle des noyaux clairs et celle des noyaux tigroïdes, ils bourgeonnent, se pincent, présentent des images de clivage, se disposent en choux fleur, etc... .

Ici encore ils peuvent être le siège de nucléoles plasmatiques qui cependant ne les fragmentent pas ou se disposer en croissant autour d'un vacuole unique. Dans ce dernier cas au contraire ils semblent se fissurer ou se plisser.

Ces images de culture à la troisième semaine évoluent peu par la suite et les classes nucléaires décrites plus haut (ainsi que quelques images intermédiaires) se retrouvent généralement dans les cultures plus âgées. Toutefois les mitoses se font plus rares et les fissions nucléaires plus fréquentes.

B - Les cultures de glande de Loewenthal chez les adultes.

1 - Chez le mâle :

Des fragments de glandes prélevés chez des rats pubères de 2 mois à plus d'un an ont été cultivés donnant les images suivantes.

Chez le rat de 1 mois et demi, les cellules épithéliales ne commencent à pousser hors de l'explant que vers le 7ème jour de culture, après la pousse des fibroblastes. Dès lors on observe de nombreuses cellules bi ou trinucléées à petits noyaux moyennement denses. Dans les meilleurs cas les cellules épithéliales donnent naissance à de véritables lames de cellules jointives, rarement si bien obtenues chez les jeunes animaux.

Au sein de ces plages les noyaux sont généralement clairs, parfois de grande taille (20 x 30 µ) et on observe de fréquentes mitoses à chromosomes très fins. Peu à peu les noyaux caractéristiques, clairs à barre chromatinienne présentent des bourgeonnements et des nucléoles plasmatiques uniques ou multiples.

Vers le 12ème jour l'explant peut encore parfois se redisposer en arborisation glandulaire à composante essentiellement

acineuse. Les nappes épithéliales se fragmentent donnant des images résiduelles de cellules géantes où 10 à 40 petits noyaux de 10 µ sont disposés en couronne ou en fer à cheval autour d'une masse cytoplasmique granuleuse et chromophile. Parfois quelques gros noyaux y sont présents, plus ou moins fragmentés ou incisés. Ils semblent pouvoir être à l'origine des petits noyaux groupés ainsi que les énormes noyaux de la glande adulte le montrent en technique courante. Nous avons vu en effet que ces derniers se fragmentent pour ne laisser au sein d'un morceau de cytoplasme qu'un ou deux noyaux que nous avons appelé de classe 1.

Chez les mâles d'un an et demi les cultures évoluent de façon comparable. L'explant peut encore se disposer en pseudo acini et envoit en périphérie des nappes épithéliales dès le 5ème jour. Au 7ème jour les noyaux sont clairs souvent volumineux montrant parfois des nucléoles montrant parfois des nucléoles plasmatiques. Les noyaux tigroïdes sont assez rares.

Les mitoses restent d'une exceptionnelle fréquence même vers le 12ème jour où de rares noyaux "monstrueux" et clairs apparaissent. Puis les cellules géantes à nombreux noyaux de petite taille se manifestent alors que les cellules commencent à se disjoindre. Les noyaux tigroïdes demeurent rares mais de grosses vacuoles au contenu parfois colorable par les techniques courantes apparaissent à côté des noyaux et sont bien différentes des images de dégénérescence par surcharge lipidiques soudanophile.

2 - Chez la femelle :

Au début la pousse épithéliale est assez lente et les mitoses peu fréquentes. Les noyaux deviennent rapidement clairs et on observe, dès le 7ème jour, des cellules tri ou tétranucléées. Puis quelques noyaux deviennent assez volumineux et sont exceptionnellement pourvus de nucléoles plasmatiques. Au 17ème jour les gros noyaux se fragmentent pour donner les cellules à multiples petits noyaux et à cytoplasme filamenteux ou granuleux.

Au cours du vieillissement de la culture les mitoses semblent augmenter en nombre et leur fréquence rejoint à peu près celle

de vieilles cultures de glande mâle qui, au contraire, décroit légèrement au cours du vieillissement.

Au niveau du cytoplasme il apparait enfin des vacuoles uniques juxtanucléaires différentes des images de dégénérescence. Chez les femelles, et à moindre titre chez les mâles, la catégorie de noyaux mentionnés sous le terme de "tigroïdes" est rare ; on ne la retrouve intensément que chez les jeunes rats où elle correspond peut être à l'accumulation de matériel nucléaire au sein d'un noyau qui n'est pas encore très volumineux. Cette notion semble appuyée par le fait que les noyaux tigroïdes sont rarement de grande taille, n'apparaissent qu'assez tardivement et seulement dans les cultures où la pousse cellulaire est active (quelque soit l'âge de l'animal).

La conclusion de cette expérimentation est fort délicate et nous ne présentons les remarques suivantes que sous forme de possibilités qu'il nous reste à vérifier dans un travail ultérieur.

Chez les animaux impubères les cultures de cellules épithéliales montrent rapidement des modifications qui sont essentiellement :

- L'accroissement considérable de quelques noyaux clairs.
- La plurinucléation fréquente.
- La "monstruosité" de certains noyaux.
- L'apparition tardive de noyaux tigrés souvent voisins de vacuoles cytoplasmiques ou au contraire de densification du matériel cellulaire.

Ceci est notable dans les deux sexes où les glandes de Loewenthal sont encore identiques ; mais cela diffère notablement de la disposition nucléaire in vivo.

Ces modifications apparaîssent plus rapidement dans certains milieux de culture peu favorables puisque l'extraordinaire faculté qu'à la glande de donner des pousses organogéniques y disparaît en même

temps. On peut en déduire qu'un milieu hormonal ou qu'un ensemble neurohormonal est nécessaire à la maintenance d'un organe de type impubère et qu'une dédifférenciation se produit plus vite si le bain nutritif est défavorable. Les hormones incriminées ne sont sans doute pas les hormones sexuelles seules puisqu'il n'existe pas de dimorphisme sexuel à cette époque de la vie.

Chez les adultes où existe un net dimorphisme sexuel évoqué plus haut, les cultures tendent assez rapidement (et semble-t-il même chez les très vieux animaux) à évoluer vers des aspects très voisins.

Ainsi on retrouve chez les mâles et les femelles :

- Des noyaux clairs géants.
- Des cellules multinucléées (3 à 4 noyaux).
- Des cellules à noyaux tigroïdes ronds, peu fréquentes.
- Quelques nucléoles plasmatiques.
- Des vacuoles juxtanucléaires.

puis avec le vieillissement des cultures :

- Des cellules à noyaux très nombreux (elles semblent remplacer les cellules à noyaux tigroïdes).
- De très rares "monstruosités" nucléaires.
- Des vacuoles de dégénérescence.

En considérant les cultures au stade de pousse active et avant leur vieillissement il existe une phase où les cultures de glande mâle ne montrent pas de noyaux "monstrueux" et peu de nucléoles plasmatiques. A cette même époque les glandes femelles en culture voient apparaître des nucléoles plasmatiques, des mitoses fréquentes et des cellules tri ou tétranucléées. (Notons que les mitoses sont parfois anormales : tripolaires).

Cette période où ces cultures ont même aspect et ne semblent pas lèsées montre donc un stade très voisin de ce que l'on ob-

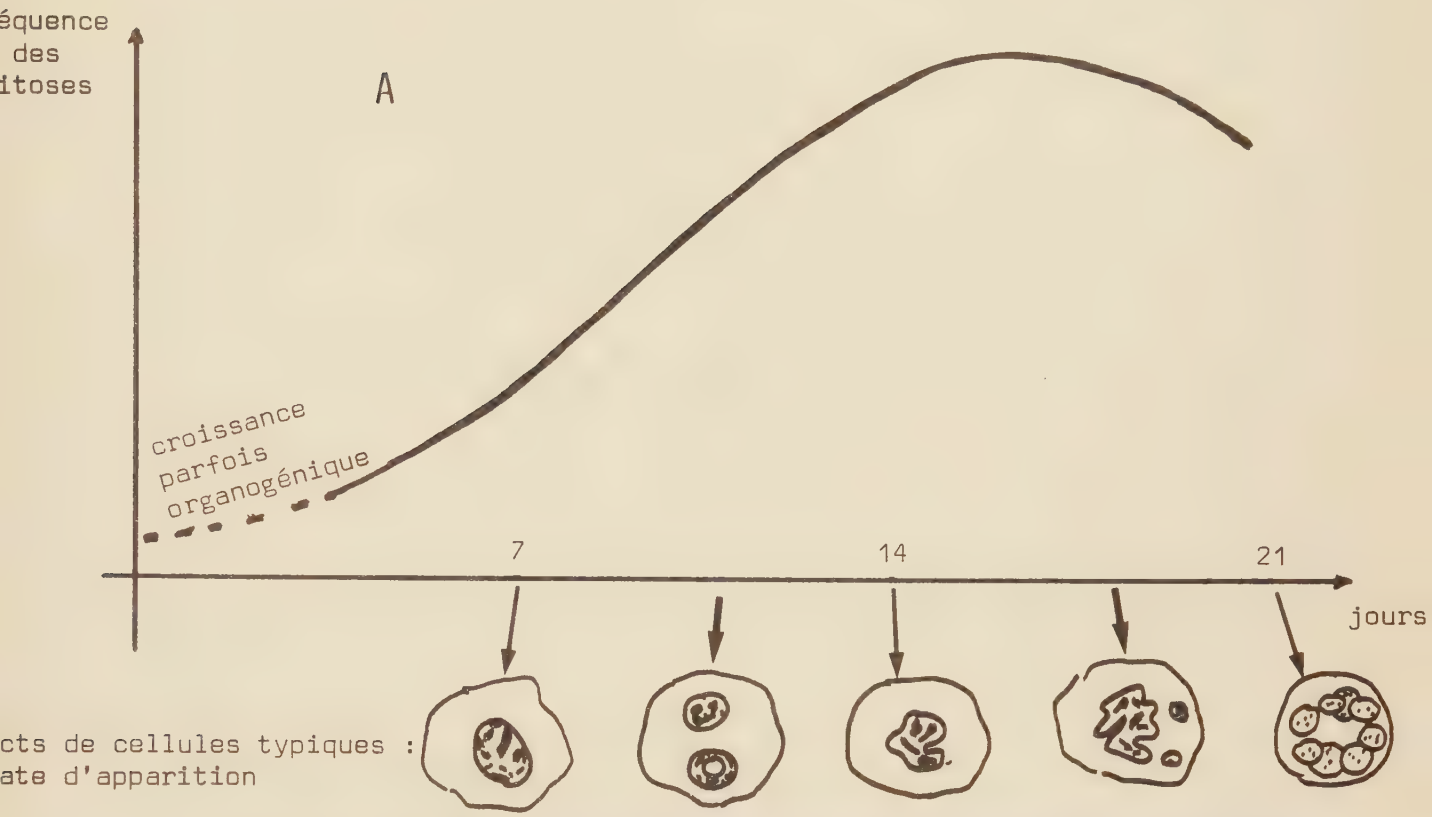
serve chez le mâle ou la femelle castrés. Nous n'osons pas affirmer que les glandes in vitro reproduisent cet aspect, car les cultures diffèrent toujours des organes in vivo. Cependant le fait d'avoir, en survie, une convergence relative des cellules des deux sexes alors qu'on se situe hors de toute action hormonale semble rejoindre l'opinion de Grujic, quant à l'existence d'un type neutre intermédiaire plutôt que celle de Gabe pour qui la femelle possèderait la glande neutre.

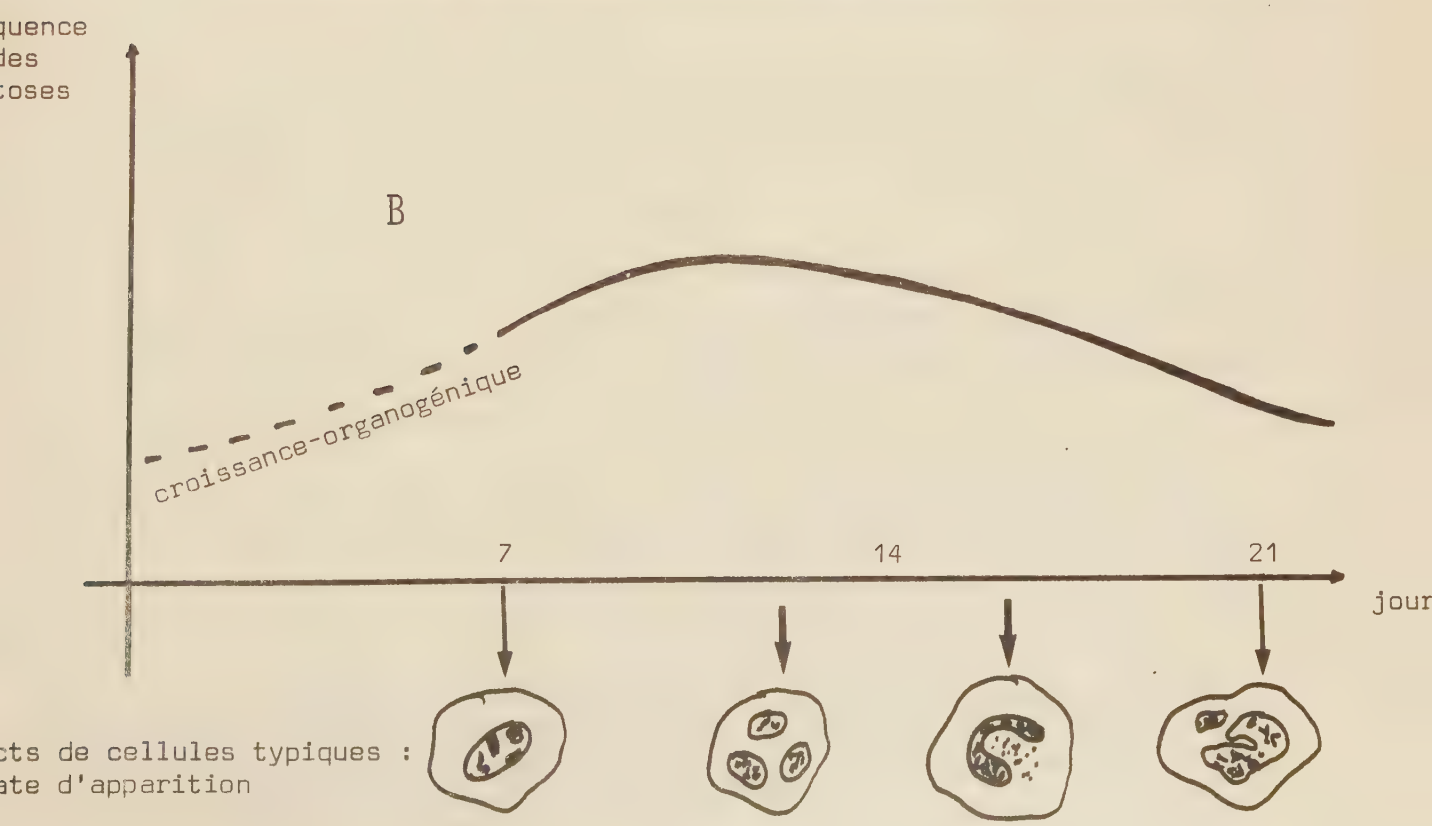
Enfin, l'observation de fibroblastes bi-nuclées (dans les cultures des glandes d'animaux mâles et femelles de tous âges) semble démontrer que le faculté exceptionnelle de polynucléation est le fait de toute la glande de Loewenthal et pas seulement celui de la seule lignée épithéliale. Cette polynucléation voit sa fréquence augmenter avec celle des mitoses dont la courbe présente un pic précoce chez l'animal impubère avec une décroissance rapide tandis que chez l'adulte le pic est retardé avec une décroissance secondaire un peu plus lente.

ASPECT SCHEMATIQUE DE L'EVOLUTION DES CULTURES DE GLANDE DE LOEWENTHAL CHEZ LE RAT BLANC :

. A : chez l'adulte (3 mois)

. B : chez l'impubère (9 jou





CHAPITRE VI

- ULTRASTRUCTURE -

Des observations en microscopie électronique ont été effectuées sur différentes glandes annexes de l'oeil des Tritons, Rats, Lapins et Béliers.

Matériel et méthode :

La mort d'un Triton cristatus mâle a été obtenue par décapitation et la dissection des paupières inférieures menée dans le fixateur.

Des rats mâles de 200 à 450 grammes ont été sacrifiés par section transthoracique du coeur sans anesthésie préalable. Cette méthode a été aussi employée pour les lapins. Les béliers ont été égorgés après choc électrique temporal.

Dans tous les cas, les prélèvements ont été effectués très rapidement ; même aux abattoirs (de Vaugirard à Paris)(1) où il nous a été possible de travailler dans des conditions remarquables de rapidité et dans un confort suffisant.

Dans les premières observations la fixation, toujours effectuée de même façon et dans les mêmes temps, était pratiquée par immersion (perfusion difficile des sus-parotidiennes, impossible chez

---

- Nous tenons à remercier les employés de cet abattoir pour leur compréhension telle que le prélèvement d'une glande lacrymale de mouton était aussi rapidement effectué après la mort de l'animal que celui d'une glande d'accès difficile (Harder de rat) au laboratoire.

le mouton...). Le mélange de fixateur préparé extemporanément a été le glutaraldéhyde dans du Tampon de Soerensen à pH 7,3.

Les fragments post-fixés à l'acide osmique à 2 % ont été inclus en "épon" et coupés à l'ultramicrotome de chez Reichert.

Les sections colorées à "l'uranium-Plomb" II de Reynolds ont été observées au microscope électronique Sopelem M 75.

1 - Les glandes muqueuses du Triton :

En microscopie électronique les cellules muqueuses formant le ruban glandulaire du Triton, se présentent sous un aspect classique.

Elles reposent sur une membrane basale irrégulière de forme et d'épaisseur qui se continue avec les fibres collagènes du conjonctif périphérique. Les noyaux des cellules pleines de grains de mucus sont basaux, denses aux électrons, peu analysables et parfois déprimés par les grains de secrétion. Le cytoplasme est bourré d'une cinquantaine de granules parfois confluants qui ne laissent que peu de cytoplasme libre. Celui-ci contient du reticulum granuleux peu riche et quelques larges dyctiosomes sus nucléaires, les mitochondries sont rares.

Quelques cellules possèdent un noyau central, ovoïde à chromatine bien organisée. Le cytoplasme y est clair, bourré d'une structure rappelant les grains muqueux et qui déforme le reticulum granuleux. Cette substance plus transparente aux électrons est diffuse, non encore fragmentée en granules. Dans ce cas, contre les nombreux dyctiosomes et le reticulum granuleux un peu dilaté, on note quelques petites mitochondries arrondies et du réticulum lisse vésiculeux. Les figures d'aspect glycogénique ne sont pas rares ainsi que quelques granules proches de ceux de cellules matures qui se situent parfois au voisinage du noyau. La chambre péri-nucléaire enfin peut être dilatée en un ou deux points dans ces cellules en phase de synthèse.

2 - La glande lacrymale du Mouton :

a - La zone secrétoire :

La zone secrétoire de la glande lacrymale est formée d'acini et de tubules à la lumière irrégulière en forme et en taille. Celle-ci est bordée par une couche de cellules glandulaires soulignées par de nombreuses cellules myoépithéliales reposant sur une basale épaisse. Dans le tissu conjonctif environnant on note la présence de quelques fibres nerveuses amyéliniques et de nombreux capillaires de petit calibre.

Les cellules secrétrices sont munies à leur apex de microvillosités souvent irrégulières et de prolongements cytoplasmiques plus épais. Elles sont jointes sur leur face latérale par des complexes de type zonulæ occludens, puis adherens, auxquels font suite vers la base, des desmosomes (avec orientation fibrillaire du cytoplasme) en chapelet. Leur disposition particulière en "baïonnette" remarquée par Orzalesi chez l'homme se retrouve ici. Les membranes de deux ou trois cellules adjacentes se séparent souvent entre deux desmosomes délimitant des canalicules bordés de microvillosités.

Ceux-ci sont discrets dans la zone supérieure de la cellule, où ils sont petits, rares et pauvres en microvillosités. C'est au tiers basal qu'il sont au contraire importants et riches en microvillosités. Sur une coupe de microscopie optique leur vue en fuite est vraisemblablement responsable des images de canalicules intercellulaires qui semblent se bifurquer dans les cellules. Les microvillosités, comme celles de l'apex, sont occupées par des filaments axiaux bien visibles.

Les parois de ces canalicules voisinent souvent avec des grains de densité hétérogène, avec des mitochondries et des images de type "coated-vesicles" très fréquentes.

Les rapports de membrane entre les cellules glandulaires et les cellules myoépithéliales présentent des canalicules souvent dépourvus de microvillosités du côté de la cellule glandulaire (ils le sont toujours du côté de la cellule myoépithéliale) et des desmosomes complets indiscutables.

Les noyaux des cellules glandulaires sont clairs à mottes opaques fines et périphériques et à gros nucléole en réseau. La chambre

périnucléaire est généralement bien visible. Le matériel chromatique des noyaux myoépithéliaux est plus dense et plus épais et les noyaux sont souvent triangulaires ou ovoïdes et encochés.

La caractéristique des cellules de la glande lacrymale réside surtout dans les grains de secrétion. Ceux-ci sont retrouvés, chez le mouton, dans n'importe quelle région de la cellule, même à sa partie toute basale. Parfois groupés en deux à trois amas, ils "bourrent" souvent tout le cytoplasme. Leur forme apparaît sphérique, leur taille et leur densité sont hétérogènes. Parfois clairs et finement grenus ils peuvent être très denses ou mixtes, présentant une calote sombre sur un fond clair ou même des marbrures qui leur confèrent un aspect tigré caractéristiques. A l'apex cellulaire ils sont généralement denses et homogènes (mais de taille variable), tandis que dans les zones basales ou juxta nucléaires ils sont plus volontiers tigrés et entourés d'une membrane qui semble souvent en liaison avec des vésicules golgiennes.

Les dyctiosomes sont nombreux, juxta nucléaires, souvent dilatés et riches en vésicules terminales. L'aspect gonflé et clair est plus fréquent que l'aspect lamellaire et dense qui est en général plus proche du noyau. Ils sont souvent voisins des images de grains clairs.

Le reticulum endoplasmique essentiellement de type granuleux occupe toute la cellule à l'exception de l'apex. Il se présente de bas en haut dans une cellule en lames parallèles plus ou moins régulières, se dilate en citernes terminales puis tend à former des images complexes polycycliques autour des produits élaborés. A ce moment il se situe souvent à proximité de l'appareil de Golgi.

Les mitochondries sont rares, dispersées et de très petites tailles. Leur matrice est dense.

On rencontre enfin des images de type lysosome à contenu granulaire ou membranaire et quelques vacuoles lipidiques de petite taille et de forme peu régulière situées vers le haut de la cellule.

Le cytoplasme est plus ou moins granuleux ou vésiculeux, il peut contenir des micro-filaments et des images en micro-tubules. Sa

plus ou moins grande densité aux électrons confère aux cellules un aspect clair ou sombre, indépendant de la richesse ou de la qualité du matériel secrété.

Cependant des études systématiques permettent éventuellement de retrouver certains types glandulaires correspondant aux images optiques. Ainsi les cellules pyramidales de type B contiennent des grains diffus et inhomogènes et du reticulum granuleux diffus et important. Quelques dyctiosomes dilatés s'observent en position sus nucléaire. Ces cellules sont riches en microvillosités et en canalicules intercellulaires. Vraisemblablement seuls les grains apicaux, moyens et très denses, sont matures et se colorent bien en optique.

Les cellules de type C se retrouvent aussi avec leur aspect en massue. Le reticulum est surtout basal. Les mitochondries semblent plus longues et plus nombreuses. Les grains enfin, denses et homogènes en coloration et en taille se situent à l'apex au dessus d'un golgi lamellaire très important. Dans ces cellules, en effet, le golgi est peu dilaté et les images de saccules prédominent sur celles de vésicules. On a ainsi une véritable "bande" de Golgi séparant la région supranucléaire (le noyau est allongé selon l'axe cellulaire dans ces cas précis) de la région dilatée par les grains. (cf. schéma comparatif optique - électronique).

Nous avons pu à l'occasion observer de très rares axones amyéliniques à la base des cellules glandulaires ou entre la base d'une cellule glandulaire et le prolongement d'une cellule myo-épithéliale.

b - Zone excrétrice :

Les cellules épithéliales sont très pauvres en grains de secrétion, parfois même elles en sont dépourvues. Elles ne présentent pas de replis membranaires basaux, ni de mitochondries allongées. Les canalicules intercellulaires sont exceptionnels et discrets.

Les organites cellulaires sont présents en petit nombre sans caractéristiques particulières.

c - Conclusion :

Dans cette glande l'appareil de Golgi semble jouer un rôle important. La présence de mucopolysaccharides sous forme de zones finement granulaires et souvent polycycliques est presque toujours notée conjointement à celle de grains denses et ronds. Il semble donc illusoire, comme le note Orzalesi, de décrire avec Kühnel ou Ito deux types cellulaires. Egeberg considère plutôt la notion de cycle secrétoire, avec peut être un degré d'hydratation cellulaire variable donnant en optique les images de cellules claires et cellules dombres (Dohrmann cité par Orzalesi). Enfin, il semble que l'absence de canaux striés soit compensée, sur le plan des échanges hydro électrolytiques, par l'abondance des canalicules intercellulaires à microvillosités particulièrement fréquents, réguliers et donnant de magnifiques images.

3 - La glande de la membrane nictitante du mouton :

Cette glande est pratiquement superposable à la lacrymale et tout ce qui a été dit plus haut reste valable. Nous préciserons seulement les points de détail suivants qui ne constituent pas des différences mais qui, déjà observés dans la lacrymale, sont mieux visibles ou plus nombreux dans la nictitante.

Du fait d'une moins grande richesse des cellules glandulaires en grains de secrétion, le cytoplasme présente souvent des microtubules et des microfilaments bien visibles. Les polysomes sont courants ainsi que les mitochondries. A ce sujet, on doit noter que ces dernières semblent nettement plus nombreuses dans certaines cellules, ce que nous n'avons pas observé dans la lacrymale où elles sont globalement plus rares et moins bien visibles. Les nombreux dyctiosomes dilatés sont en position sus-nucléaire et nous n'avons que rarement observé des cellules de type C à golgi lamellaire intense.

Canalicules, desmosomes et microvillosités se retrouvent en grand nombre. On remarque parfois des chapelets de 6 à 8 desmosomes successifs, avec orientation fibrillaire du cytoplasme parallèlement

aux membranes. Les microvillosités sont relativement plus grêles dans les canalicules ou à l'apex des cellules de la glande nictitante qu'au niveau des cellules de la lacrymale.

4 - La glande sus-parotidienne du rat blanc :

La zone secrétoire est composée d'acini aux cellules hétérogènes bordant une lumière irrégulière et reposant sur quelques rares cellules myoépithéliales. La basale est mal individualisée ; elle peut sembler absente ou n'apparaît que sous forme d'une fine condensation.

Cette fine membrane basale ne s'insinue pas complètement entre les cellules glandulaires et les cellules myoépithéliales mais entoure tous les prolongements de ces dernières. On peut ainsi observer à distance, dans le conjonctif environnant, des coupes très sombres et riches en fibrilles, entourées d'une membrane basale continue. Certaines images présentent ainsi des "empilements" de trois à quatre fines expansions myoépitheliales isolées par des basales qui ne fusionnent pas.

Le conjonctif environnant est riche en fibroblastes, lymphocytes et présente fréquemment des polynucléaires éosinophiles. Les capillaires y sont de bonne taille, nettement plus larges que dans les glandes précédentes. Des fibres nerveuses amyéliniques se retrouvent parfois groupées par deux ou trois au sein des fibres collagènes.

L'apex des cellules secrétrices est pourvu de rares expansions larges et irrégulières, sans aucun rapport avec les microvillosités décrites plus haut. Ces franges sont parfois expulsées dans la lumière. Les contacts latéraux des cellules entre elles sont très variables. On observe parfois des faces latérales rectilignes s'affrontant étroitement et qui peuvent présenter des chapelets de 8 à 12 desmosomes successifs souvent disposés en doublets ou triplets. D'autres fois des canalicules intercellulaires dépourvus de microvillosités sont discrètement présents. Enfin il arrive que ces canalicules se suivent systématiquement de bas en haut d'un interface cellulaire, seulement séparés par un desmosome. Dans ce cas des images pseudo-microvillositaires apparaissent, rares, épaisses et irrégulières et l'ensemble prend l'aspect

d'un canalicule unique, mais sinueux et oblique, coupé plusieurs fois comme s'il "tire-bouchonnait" entre deux cellules, de la basale jusqu'à la lumière (rappelons qu'en optique les canalicules intercellulaires sont déjà bien visibles).

Les noyaux des cellules glandulaires sont remarquables par leur polymorphisme, au même titre qu'ils le sont en microscopie optique. Les noyaux sont irréguliers en forme, taille, densité aux électrons etc... Ils peuvent être visiblement deux ou trois par cellule mais aussi un noyau unique peut être coupé en 3 ou 4 fragments contigus. Le plus souvent ils sont très denses aux électrons en périphérie avec deux ou trois énormes mottes épaisses et centrales. La chambre périnucléaire, souvent dilatée en quelques points, souligne une limite festonnée, véritable réseau de méandres. Ces fentes ou invaginations cytoplasmiques peuvent se présenter alors en "nuclear-pocket", équivalent des nucléoles plasmatiques. Ces images mesurant de 1/10 µ jusqu'à 5 µ et plus correspondent à des zones cytoplasmiques très actives, bourrées de reticulum granulaire aux citernes parfois dilatées par des produits de secrétion, et complètement entourées sur certains plans de coupe par du matériel nucléaire. On a bien ainsi une image d'ilot cytoplasmique intranucléaire, généralement rond ou ovoïde, mais toujours à limite régulière et soulignée par une fine densification du matériel nucléaire. Ces nuclear-pockets sont délimités par une chambre "endonucléaire" souvent dilatée et parfaitement similaire au reticulum. En dehors de ce reticulum granulaire identique à l'ergastoplasme normal du reste de la cellule, il existe peu souvent d'autres organites cellulaires dans ces poches nucléaires (mitochondries etc...).

En plus de ces images très particulières il faut enfin préciser que si certains noyaux possèdent un matériel opaque important, d'autres, sur le même fragment, sont clairs, à peine soulignés en périphérie et autour de l'éventuel "nucléole plasmatique" par une très fine zone sombre discontinue. Ce sont ces derniers noyaux qui montrent le mieux de vrais nucléoles situés généralement contre la chambre périnucléaire, au voisinage immédiat d'un replis de celle-ci. Ces nucléoles sont souvent doubles.

Le reticulum endoplasmique est disposé en un ergastoplasme d'une exceptionnelle richesse. Il tend à occuper tout le cytoplasme noyant en son sein grains et organites cellulaires. L'aspect de l'ergastoplasme varie selon la zone cellulaire ou selon les cellules, sans doute avec le degré de développement du matériel synthétisé. Il peut être ainsi lamellaire et tourbillonnant ou très dilaté selon les cas.

Dans la zone toute basale des cellules il est souvent très intense mais sans orientation caractéristique. De part et d'autre du noyau il tend parfois à présenter des saccules très fins, superposés en ergastoplasme typique, surtout vers les faces latérales des cellules. Cependant, les lamelles les plus proches du noyau sont généralement dilatées au même titre que celles qui y semblent incluses.

En fait, si on considère les grains secrétés, il existe trois aspects cellulaires bien tranchés. Le premier présente des citernes distribuées en tous sens et un matériel grenu clair. Le second correspond à son arrangement en grains de secrétion simples ou polycycliques mais à densité électronique supérieure. Le troisième assez rare, montre quelques grains sombres peu nombreux. Dans ce dernier cas, les grains naissent à proximité du noyau et du reticulum granulaire discret. Ils sont de densité hétérogène de l'un à l'autre, mais généralement homogène dans un seul grain, à la différence des grains tigrés des glandes lacrymales étudiées. Ils se dispersent ensuite dans un cytoplasme pauvre en reticulum ce qui permet d'y découvrir des microtubules et des polysomes nombreux. Certains grains sont entourés d'une double membrane.

Ces cellules à grains uniquement sombres sont très rares et il faut préciser qu'une seule cellule possède la plupart du temps les trois types de matériel décrits ici. Ainsi une cellule à citernes nombreuses présente-t-elle souvent un ou deux grains denses ; et dans une cellule à grains bien délimités d'aspect mucoïde on voit parfois la densité de ceux-ci approcher celle des grains sombres isolés, perdant ainsi l'aspect grenu.

Les dyctiosomes golgiens, sont à priori difficiles à retrouver car ils sont intriqués dans le peu de cytoplasme libre entre les lamelles ergastoplasmiques. De nombreux saccules golgiens bien aplatis très serrés et disposés en fer à cheval très fermé se retrouvent à proximité immédiate des noyaux. Ils émettent parfois de petites vésicules terminales discrètes. Plus à distance du noyau et aux extrémités de lamelles ergastoplasmiques non (ou peu) dilatées on retrouve des images golgiennes plus trabéculaires à vésicules nombreuses dont l'une est souvent très dilatée et entourée de quelques 4 à 5 saccules aplatis. Chaque cellule, quelque soit son aspect dominant (type de grain ou mieux : moment de la secrétion), contient un assez grand nombre de ces dyctiosomes dans les zones de reticulum lamellaire ou a côté de grains sombres, par contre ils sont plus rares à côté des grains clairs et exceptionnels au voisinage des citernes dilatées du reticulum.

Les mitochondries abondantes sont elles aussi "noyées" dans l'ergastoplasme. Elles sont arrondies dans les zones à grains mais très allongées entre les lamelles ergastoplasmiques et souvent coudées. Leur matrice est sombre et les crêtes sont très serrées. Dans les formes longues les crêtes semblent cloisonner totalement la mitochondrie. Tandis que dans les formes arrondies (même de petite taille) elles sont souvent radiées n'atteignant pas le centre. Dans tous les cas elles restent particulièrement nombreuses et rectilignes.

La distribution des mitochondries est très générale, on en retrouve à la partie toute basale de la cellule, dans la zone apicale, et près du noyau semblant souvent associées au complexe "nucléole vrai, invagination discrète de la membrane nucléaire, dilatation de la chambre périnucléaire - reticulum". Elles sont plus rares sur les faces latérales des cellules. Leur fréquence semble indépendante de l'aspect des cellules bien que la moindre richesse en inclusions et en organites des cellules à grains sombres majore à première vue le nombre des mitochondries. Il s'agit nous semble-t-il d'une fausse impression.

Le reste du cytoplasme présente d'exceptionnels lysosomes à contenu lamellaire, quelques gouttelettes lipidiques, des

polysomes et des microtubules dans les cellules à grains sombres et des filaments parallèles aux desmosomes.

Les cellules myoépithéliales sont plus rares, mais peut être mieux étudiables dans les glandes lacrymales. Elles sont denses aux électrons et montrent aisément des myofibrilles et des microvésicules de pinocytose ; les mitochondries arrondies qui les déforment n'y sont pas rares. Tous leurs prolongement sont entourés d'une fine basale.

Nous avons pu observer quelques cellules présentant les premières manifestations d'une hardérisation et nous n'en dirons que quelques mots puisque la glande de Harder sera étudiée plus loin.

Ces cellules en voie de transformation "hardérienne" se caractérisent d'abord par une densité aux électrons moindre que celle des cellules normales environnantes. Les noyaux y sont plus réguliers de forme (mais pas de taille) et ne présentent pas de mottes sombres mais au maximum un fin liseré dense en périphérie d'un centre très homogène. Le reticulum semble se dissoudre littéralement dans le cytoplasme où il devient plus rare, épars et peu colorable. Il semble essentiellement de type lisse à multiples petites vésicules arrondies. Il est parfois très difficile à reconnaître de certaines images golgiennes. Les mitochondries sont arrondies et assez petites et le fond du cytoplasme est parcouru par des microtubules nombreux. Mais le plus caractéristique est l'apparition de vésicules adipeuses sans paroi propre à proximité du noyau. Au nombre de deux à trois elles se multiplient pour envahir toute la cellule refoulant le reticulum lisse en transformant les images de vésicules en saccules aplatis par la pression.

Si certaines mitochondries deviennent très petites et denses d'autres sont au contraire ballonnisées mais dans tous les cas elles sont proches des gouttelettes lipidiques. Ces dernières présentent parfois un aspect de double membrane sur une partie de leur périphérie irrégulière. De telles images présentes à côté de mitochondries gonflées claires et rompues sont troublantes de prime abord - et on tend à évoquer la notion de transformation des mitochondries en lipides (Ludford dans"Cytology and Cell physiology" G.H. Bourne 1952, 2° Ed). Cependant il est plus probable que les fragments de double membrane observés en périphérie des gouttelettes lipidiques soient simplement des images de reticulum lisse refoulé.

Discussion :

La glande de Loewenthal paraît donc être formée chez l'adulte de cellules à très intense activité secrétoire. Les produits d'élaboration sont rarement disposés en grains mais le plus souvent dilatent le reticulum granuleux en citernes à contenu finement grenu. Nous rappelons que ces citernes dilatées sont déjà visibles en optique comme telles. L'ergastoplasme apparaît en effet sacculaire et non pas simplement strié sur un trichrome de Masson.

Tout semble se passer comme si les cellules glandulaires secrétaient "à outrance" sans excréter en proportion perdant ainsi le caractère altruiste qui définit toute glande. Cette notion de dégénérescence physiologique avec surcharge du matériel intra-cellulaire permet de comprendre l'existence d'enclaves diverses (et surtout d'ergastoplasme souvent atypique) au sein des noyaux. Le reticulum granuleux hypertrophié occupe en effet tout le cytoplasme, noyant les autres organites, écrasant littéralement les dyctiosomes formés de saccules très tassés et qui apparaissent souvent dépourvus de vésicules de transition et peu actifs. Puis l'ergastoplasme semble ne pouvoir s'accroître au sein d'une cellule située en position épithéliale, qu'en s'invaginant en bouton de col dans le noyau, formant cet énorme pseudonucléole, toujours bien rond, ce qui contraste avec les indentations périphériques du noyau. Cet aspect en "roue dentée" du

noyau serait l'équivalent d'un début de petites poches nucléaires multiples. Ces cellules très pauvres en grains individualisés et envacuolés semblent ensuite dégénérer tandis que les moins atteintes par ce processus involuent vers une surcharge lipidique avec diminution quantitative de certains organites.

La transformation hardérienne correspondrait alors à l'achêvement, en un ou plusieurs foyers, de cette involution qui évite la voie dramatique prise par certaines cellules secondairement expulsées dont la présence de nucléole plasmatique est une des caractéristiques.

Il est intéressant de signaler au niveau des glandes lacrymales de mouton, l'observation de très rares cellules, bourrées de volumineux grains immatures et atypiques (clairs, jamais "tigrés" etc...) et dont le noyau est pourvu de plusieurs encoches. Ces cellules ont toujours été découvertes en voie de desquamation dans la lumière. Le schéma de cette évolution exceptionnelle semble globalement voisin de ce qui se passe dans la sus-parotidienne mais la cellule est assez claire, pauvre en systèmes membranaires internes et riche en pseudo grains et en lysosomes. Il ne semble pas y avoir de stade aussi caricatural que ce que nous avons vu systématiquement dans la glande de Loewenthal.

Enfin une image montrée par Monsieur Kalifat (anatomie pathologique à Paris) semble corroborer cette analyse. Il s'agissait d'un volumineux nuclear-pocket de structure homogène et grenue dans le noyau d'un lympho-plasmocyte de maladie de Waldenström, correspondant vraisemblablement à l'hypersécrétion de globulines qui bousculent le noyau du fait d'une insuffisance relative d'excrétion.

Chez les animaux opérés (ablation du ganglion cervical supérieur) et sacrifiés après 250 jours d'expérience la glande de Loewenthal ne montre pas de modification qualitative notable. Cependant les changements d'ordre quantitatif correspondent aux images optiques. Ainsi on note un accroissement important du matériel synthétisé qu'il soit d'aspect mucoïde ou protéique. Parallèlement il coexiste une augmentation du nombre des mitochondries volontiers allongées et sinueuses.

Les autres organites cellulaires sont inchangés (reticulum - noyau - nuclear pocket etc...). Les images dégénératives sont identiques y compris la hardérisation physiologique. Peut être les cellules hardérisées contiennent-elles plus de gouttelettes lipidiques de plus petite taille. Cet aspect est lié à un meilleur respect de la colorabilité cytoplasmique et des organites cellulaires sur nos préparations.

Cependant la difficulté d'obtenir des images correctes est telle que les cellules hardérisées chez les rats témoins et chez les rats opérés, sont en nombre insuffisant pour permettre une extrapolation statistique.

Nous n'avons donc retenu que l'aspect d'hyperactivité synthétique dans les zones acineuses et séreuses de la glande, bien que les images d'hardérisation débutante majorée aient été déjà observées en optique.

5 - Les glandes de Harder :

Les problèmes de fixation et coloration évoqués au niveau des vésicules hardérisées de la sus-parotidienne se sont retrouvés nettement aggravés lors de l'étude Ultrastructurale des glandes de Harder.

Whoodhouse et Rhodin ont utilisé l'acide osmique en tampon Veronal-Acétate chez la Souris, dans des conditions non précisées d'osmilarité et de pH. Cette fixation effectuée de façon standard ne nous a donné que de déplorables résultats, à peine supérieurs à la fixation que nous avons utilisée pour les autres glandes (glutaraldéhyde en tampon de Soerensen pH 7,3).

Un mélange de paraformaldéhyde et de glutaraldéhyde en tampon Soerensen avec ou sans osmisation a été utilisé. Equilibré par le sucrose et le chlorure de calcium il a donné quelques résultats corrects surtout chez le rat. L'adjonction d'acide osmique précise la silhouette des éléments membranaires (mitochondries en particulier) mais assombrit considérablement le cytoplasme masquant certaines structures et diminuant le contraste après coloration classique.

Chez le lapin nous avons obtenu quelques résultats avec une fixation à l'acide osmique en Tampon Palade à pH 8,6 et osmolarité plus élevée (10% de sucrose). Cette méthode s'est révélée acceptable chez le rat.

Ces fixateurs ont été utilisés en même temps et dans les mêmes conditions sur des glandes de Loewenthal servant de témoin. On a noté ainsi que le mélange paraformaldéhyde glutaraldéhyde semble hypo-osmotique. Le Palade modifié serait peu différent sur le plan des résultats du glutaraldéhyde avec simplement quelques images, inconstantes, de citernes plus petites et de grains mieux individualisés ou dissociés.

Sur le plan de l'Ultramicrotomie les difficultés techniques se retrouvent du fait de la présence de lipides et de la

structure vésiculeuse de la glande. Différentes techniques de déshydratation et de montage ont été tentées sans grand succès.

L'ultrastructure des glandes de Harder du rat et du lapin est donc fort décevante dans l'état actuel de nos techniques et nous envisageons de poursuivre hors de ce travail une étude plus systématique de ces organes.

A - Chez le rat :

Les cellules de la glande de Harder présentent des aspects assez différents insuffisamment distincts cependant pour affirmer l'existence de plusieurs types de cellules glandulaires. D'ailleurs si Graffin en histologie optique prétend qu'il existe deux types cellulaires, Kanwar rejette cette idée dans son article sur l'histochimie de la glande.

Pour notre part nous avons remarqué des variations de densité optique entre certaines cellules, modifications pouvant fort bien résulter de différents états d'hydratation cytoplasmique.

Les limites cellulaires sont peu visibles engrenées, présentant des canalicules intercellulaires de petit calibre. Ces canalicules sont arrondis, dépourvus de microvillosités et les techniques utilisées n'ont pas montré de desmosomes intercallés entre-eux pas plus que nous n'en avons trouvé sur les membranes engrenées. La partie libre des cellules est généralement dépourvue de microvillosités.

Les noyaux sont parfois bien arrondis mais le plus souvent ils présentent de nombreux replis périphériques qui les festonnent de façon régulière, en contours arrondis. Parfois des invaginations étroites et rectilignes de la membrane nucléaire (mieux visible que la membrane cellulaire) cloisonnent littéralement un noyau. La chromatine est très opaque aux électrons en périphérie,sur-

tout entre les replis de la membrane nucléaire. Les nucléoles montrent des images médiocres mais d'aspect classique.

Hors de ces figures habituelles il n'est pas rare d'observer des noyaux fragmentés ou de très petite taille.

Les organites cellulaires sont noyés au sein d'un cytoplasme dense, aux électrons. Les mitochondries sont allongées et étroites souvent proches de la membrane plasmique. Leurs crêtes peuvent offrir un aspect de tubule qui au nombre de deux ou trois coexistent avec des crêtes lamellaires. La mauvaise qualité de la fixation nous oblige à discuter de la réalité de ces tubules. Il peut s'agir en effet de dilatations terminales de quelques crêtes lamellaires alors que les autres sont homogènes.

Le reticulum est essentiellement lisse, disposé en étroites citernes parallèles dans les meilleurs cas, fragmenté sur les fixations au glutaraldéhyde-acide osmique. Quelques ribosomes en rosette et des granulations d'aspect glycogénique peuvent se retrouver entre les piles de citernes.

Il semble impossible, d'après les images obtenues à ce jours, de situer un véritable ergastoplasme et plus encore de parler d'image golgienne. Le réseau de Golgi n'a en effet jamais été observé à coup sûr lors de nos diverses fixations, et cela rejoint les images optiques.

Les gouttelettes lipidiques enfin sont de taille variable. Disposées près du noyau elles ne montrent pas de membrane propre et semblent souvent fusionner. Les rares mitochondries voisines sont plutôt arrondies et de petite taille et le reticulum lisse souligne généralement la périphérie des gouttes de lipide. Il est intéressant de noter que la zone intermédiaire entre les gouttelettes et le reticulum est très dense aux électrons et d'aspect granulaire. Cette fine bande sombre peut être discontinue.

Kanwar évoque l'origine de ces grains satellites. Leur point de départ golgien éventuel est discutable tant en histologie optique qu'en ultrastructure.

Enfin les méthodes de fixation au Palade montrent, en même temps que des noyaux arrondis et clairs, des lipides opaques aux électrons, des gouttelettes deshabitées, ou dissoutes, ainsi que des lysosomes bien nets.

Les images obtenues après 250 jours de gangliectomie cervicale supérieure présentent une plus grande richesse en petites vésicules. Souvent contenues dans une grosse gouttelette qui déprime le noyau en croissant ces sous-unités avant de fusionner montrent des opacités très variables. Entre elles et au sein de la gouttelette on retrouve des granules satellites. La fusion de l'ensemble paraît donner les images de gouttelettes à contenu de densité localement variable observées après fixation au Palade.

Discussion :

Il nous est actuellement difficile d'avoir une vue précise de l'ultrastructure de la glande de Harder du rat blanc, du fait de l'imperfection des méthodes. L'éventuelle pluralité des cellules secrétoires elle même ne peut être affirmée ni infirmée. Considérée comme un fait par Rhodin ou Graffin, Kanwar pour sa part n'y croit pas.

Nous analyserons cependant un article de Rhodin et Whoodhouse effectué chez la souris et illustré essentiellement d'un schéma.

Dans un type cellulaire A, à longues mitochondries, les auteurs observent la coalescence de corps denses morphologiquement proches de vésicules golgiennes avec des vacuoles secrétoires. Le cytoplasme riche en reticulum lisse se charge ainsi de globules irréguliers.

Dans le type B on retrouve en outre des lipoïdes denses à simple paroi membranaire et des figures myéliniques.

N.B. : Ces images myéliniques ont été observées au cours de notre travail dans les petites vésicules hétérogènes et dans le cas de fixation au glutaraldéhyde suivit d'osmisation. Mais encore une fois les images très médiocres ne nous permettent pas de suivre ni d'extrapoler le mécanisme de secrétion.

B - Chez le lapin :

Dans cette espèce, sans être très belles les images de microscopie électronique ont été nettement plus lisibles et cela dans un lobe comme dans l'autre.

1 - Le lobe blanc :

Au sein de ce lobe différentes densités cellulaires attirent le regard dues à la fois à une différence quantitative de gouttelettes lipidiques et à une densité cytoplasmique variable. On peut considérer que les cellules à cytoplasme plus clair sont plus riches en lipides et inversement.

Les limites cellulaires sont ici bien visibles, engrenées, pourvues de desmosomes mais ne présentant pas de canalicules intercellulaires. L'apex montre de très rares microvillosités grêles et isolées.

Les noyaux sont arrondis, (plus que chez le rat) parfois ils s'invaginent et présentent même des nuclear pocket très rond occupés par une à cinq gouttelettes lipidiques. La chromatine opaque est régulièrement distribuée et les nucléoles sont présents.

Les mitochondries nombreuses sont basales et arrondies ou latérales et allongées selon le grand axe cellulaire. Vers l'apex elles se distribuent en tous sens et redeviennent arrondies.

La matrice mitochondriale est généralement dense et les crêtes sont rectilignes et lamellaires.

Le reticulum granuleux est essentiellement basal et peut important ; il enveloppe souvent le noyau. Le reticulum lisse diffus et fragmenté est plus important.

Quelques grandes vacuoles sus-nucléaires sont allongées selon l'axe cellulaire et correspondent visiblement à des systèmes golgiens. Les aspects de fines citernes sont rares.

Dans le cytoplasme on note la fréquence des images pseudo-myéliniques, des lysosomes et celle de "coated vesicles". On retrouve aussi des granules glycogéniques peu nombreux.

Les gouttelettes lipidiques sont arrondies, parfois irrégulières. Leur taille est inférieure à celles qu'on voit chez le rat. Elles sont quelques fois bordées sur une partie de leur circonférence d'images pseudo-myéliniques ou de granules denses. Dans tous les cas de fixation elles apparaissent comme des trous.

La base des cellules glandulaires repose sur de rares cellules myoépithéliales et présente quelques replis.

2 - Le lobe rose :

Ici encore différentes densités cytoplasmiques sont bien visibles, mais elles ne correspondent pas à des modifications structurales très notables.

Les limites cellulaires sont assez rectilignes et pourvues de desmosomes, l'apex présente souvent des évaginations pédiculées occupées par des globules lipidiques. En outre les microvillosités sont nombreuses tant sur ces évaginations que sur les segments réguliers.

Les noyaux, voisins morphologiquement des noyaux du lobe blanc, sont plus souvent déformés par les gouttelettes lipidiques. Ils présentent eux aussi des "nuclear-pockets" à inclusions vésiculeuses dissoutes.

Les mitochondries sont nombreuses, arrondies et éparses. De petites tailles elles sont denses aux électrons.

Le reticulum granuleux est rare, le lisse plus dilaté est fragmenté et diffus. On note de rares dyctiosomes très dilatés.

La meilleure fixation ayant été ici le paraformaldéhyde-glutaraldéhyde avec osmisation, le cytoplasme de fond est sombre. On y retrouve cependant les éléments décrits dans le lobe blanc y compris de nombreuses petites vésicules. Les gouttelettes lipidiques, peu et exceptionnellement colorées sont de plus grandes taille et plus rondes, elles fusionnent souvent et il n'est pas rare d'observer des petites vésicules claires s'accolant à une gouttelette.

Enfin ici encore on retrouve quelques images de lysosomes et de figures pseudo-myéliniques, plus rares cependant.

Ainsi en microscopie électronique la différence entre les deux lobes de la glande de Harder du lapin s'estompe-t-elle considérablement. Les deux zones glandulaires restent peu lisibles et comme chez le rat, sont très décevantes sans doute du fait de techniques inadaptées.

Pour sa part Björkman différencie les deux lobes en ultrastructure par une plus grande richesse en mitochondries moins basales dans le lobe blanc. Celà ne nous a pas semblé évident et si le rapport nucléo-cytoplasmique est variable d'un lobe à l'autre, l'histologie optique suffit à le noter !

La présence de cellules dégénératives est facilement relevée dans toutes ces glandes mais surtout dans le lobe blanc du la-

pin. Ces cellules ont un noyau pycnotique, un cytoplasme clair, le reticulum, les mitochondries, la chambre périnucléaire sont dilatés.

Björkmann considère ces cellules comme la suite d'une évolution normale et met en parallèle la glande de Harder du lapin et la glande de Moebomius. Il est intéressant de noter que notre expérimentation a entraîné chez le lapin une augmentation de ces cellules dégénératives, et une surcharge en sécrétion de nombreuses autres cellules, conformément aux observations faites sur les autres glandes en général.

CHAPITRE VII

CONCLUSION

Au cours de notre étude nous avons tenté de préciser l'éventuel fil conducteur qui permettrait de rassembler ou de classer logiquement les diverses glandes annexes de l'oeil à l'exclusion des glandes annexes des paupières.

Les données histologiques, histochimiques et ultrastructurales prises isolément ne semblent pas fournir de bases suffisantes. L'expérimentation, très élémentaire, que nous avons effectuée a simplement montré une tendance générale de toutes les glandes étudiées à une majoration de la secrétion et de l'excrétion après ablation du ganglion cervical supérieur correspondant.

• En fait il résulte que l'anatomie et l'histo-embryologie comparées permettent seules de se faire une opinion d'ensemble dans le cadre du présent travail (qui doit être prolongé par une étude métabolique).

Simple tuban muqueux chez le Triton, l'appareil glandulaure de développe peu à peu en deux glandes principales : la glande lacrymale et la glande de Harder.

• Très tôt la glande de Harder, dont la meilleure définition est d'ordre anatomo-microscopique va différencier des types de sécrétion variables. Muqueuse chez quelques oiseaux, elle devient

souvent séro-muqueuse. Chez les mammifères apparaissent ensuite des cellules à secrétion lipidique et à excrétion apocrine. Le lapin possède une glande de Harder particulièrement complexe avec deux lobes a secrétions lipoïdiques différentes.

• En même temps l'extrémité postérieure du ruban muqueux donne les glandes lacrymales et des glandes grossièrement assimilables à ces dernières. Ainsi les glandes Nictitante, lacrymales accessoires et extra-orbitaires sont, à l'origine, voisines des lacrymales.

Il s'agit d'organes à secrétion séreuse et muqueuse peu concentrée rappelant les glandes albuminoïdes de Kaneko (Au niveau de la nictitante du chien, une secrétion lipidique discrète semble surajoutée).

Au sein de ces formations il doit être fait une mention particulière pour les glandes extra-orbitaires. Leur terminologie confuse devrait être unifiée en glandes "sus-parotidienne de Loewenthal" et "zygomatique oculaire" sachant qu'il s'agit en fait deux lobes éloignés d'un même organe.

Ces deux formations sont histologiquement exceptionnelles. La présence d'"anomalies" nucléaires y est notable et bien connue. Elle ne doit surprendre que modérément et simplement par son outrance. En effet des noyaux anormaux se retrouvent dans le ruban muqueux du triton, la glande lacrymale du mouton la nictitante du chien et les glandes de Harder des rats et lapins. Ils reflètent simplement l'hyperactivité de synthèse par leur volume exceptionnel, et, pour les glandes de Harder, par leurs "nuclear-pockets". Ainsi donc si les glandes extra-orbitaires présentent une caricature de ces caractères non exceptionnels, leur importance est ici d'un ordre bien différent.

Chez le rat, et le rat blanc (mâle de préférence) essentiellement, les anomalies annoncent une évolution histologique de la sus-parotidienne et de la zygomatique oculaire qui conduit à parler de hardérisation. Or dans les domaines histochimique et ultra

structural on assiste effectivement à une hardérisation puisque l'intense secrétion séreuse à sulfomucine se transforme en double secrétion lipidique lors du vieillissement.

L'importance de ces glandes aux extraordinaires potentialités organogéniques en culture est donc manifeste en ce qu'elles permettent, par leur variation physiologique de faire le lien entre deux familles de glandes qui ont évolué fort différemment quoique d'origine commune.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ANGELY -

De oculo organisque lacrymalibus.
Diss. Erlanger - 12 - (1803).

2 - AURELI G. CARELLI -

Ricerche morfologiche e istochimiche sulla ghiandola di Harder del Coniglio.
Atti. Soc. Ital. Sci. Vet. 10 - 441 (1956).

3 - BAILLARD P. - COUTELA C. - REDSLOB E. - WELTER E. - ONFRAY R. -

Traité d'ophtalmologie.
Masson Cie Paris (1939).

4 - BAER J.G.

Anatomie comparée des vertébrés.
Biblio. Scientif. (1965).

5 - BAQUICHE M. -

La glande orbitaire Sus-parotidienne de Loewenthal chez le rat albinos, son dimorphisme sexuel.
Thèse Genève (1958).

6 - BECCARI N. -

(Cité par Cordier : le larmier des gazelles).
Arch. Ital. di Anat. e Embr. 9 - 660 - (1910).

7 - BERAUD B. -

Sur l'existence d'un filet nerveux se rendant à la glande lacrymale et non encore décrit.
C.R. Soc. Biol. Avril (1858).

8 - BJÖRKMAN N. - NICANDER L. - SCHANTZ B. -

On the histology and ultrastructure of the harderian gland in rabbits.
Zeits. f. Zellf. und mikros. Anat. 52 - 93 - (1960).

9 - BLAINVILLE (DUCROTAY de ...) -

De l'organisation des animaux
1 - 71 - (1822).

10 - BOLL Fr. -

Ueber den Bau der Thränen drüse.
Arch. f. Mikr. Anat. 4 - 146 - (1868).

11 - BRIENEN J.A. - SNELL C.A.R.D. -

The mechanism of the lacrimal flow.
Ophtalmologica (Bâle) 159/1 - 3 (1969).

12 - CARRIERE R. -

The influence of the thyroïd gland on polyploid cell formation in the external orbital gland of the rat.
Am. J. Anat. 115/1 - (1964).

13 - CHAMPY Ch. - COUJARD R. - COUJARD-CHAMPY Ch. -

L'innervation Sympathique des glandes.
Acta Anat. 1 - 233 - (1946).

14 - CIACCIO -

Osservazioni intorno alla struttura della congiuntiva umana.
Mem. dell'Acad. Scien. dell"Inst. Bologna 13 - (1874).

15 - CLOQUET J.H. -

Mémoire sur l'existence et la disposition des voies lacrymales dans les serpents.
Mem. Muséum Hist. Nat. 7 - 62 - (1821).

16 - COLLIN R. - FLORENTIN P.

Recherches caryométriques sur la glande de Loewenthal et la croissance rythmique des noyaux.
C.R. Ass. Anat. 25 - 93 (1930).

17 - COLLIN R. - GRUJIC M. -

Caryométrie comparée des deux portions de la glande de Loewenthal.
C.R. Soc. Biol. 109 - 472 (1932).

18 - CORDIER R.

La glande du larmier d'Oreotragus Saltator.
Arch. Biol. 42 - 59 (1931).

19 - COUJARD R. - COUJARD-CHAMPY Ch. -

Essais sur une réaction des terminaisons et des cellules nerveuses - surtout du Système Sympathique.
Arch. Zool. Exp. et Gén. 82/2 - 47 (1942).

20 - CUVIER G. -

Leçons d'anatomie Comparée.
Fortin - Masson - t. III (1845).

21 - DEJEAN C. - HERVOUËT F.R. - LEPLAT G. -

L'embryologie de l'oeil et sa tératologie.
Soc. Fr. Opht. 8 - 728 - (1958).

22 - DELMAS J. - LAUX G. -

Anatomie médico-chirurgicale du Système Nerveux Végétatif.
Masson Cie - Paris (1933).

23 - DERRIEN E. - TURCHINI J. -

Sur l'accumulation d'une porphyrine dans la glande de Harder des rongeurs genre "mus" et sur son mode d'excrétion.
C.R. Soc. Biol. 12 - 637 (1924).

24 - DESAIVE C.

Détermination par cytophotométrie de la teneur en A.D.N. des noyaux de la glande de Loewenthal du rat albinos à différents âges.
C.R. Acad. Sc. 260 - 315 (1965)

25 - DUBOC T.M.E. -

Contribution à l'étude des glandes lubrifiantes de l'oeil : La glande de Harder.
Thèse Paris - Vigné - (1925).

26 - DUBREUIL G. -

Les glandes lacrymales des mammifères et de l'homme.
Thèse Lyon n° 102 (1907).

27 - DUBREUIL G. -

Les glandes lacrymales et les glandes annexes de l'oeil.
Rev. Gén. Histo II - 8 (1908).

28 - EGEBERG J. - JENSEN O.A. -

The ultrastructure of the acini of the human lacrimal gland.
Acta Opht. 47 - 400 (1969).

29 - FLORES - VEAS G. -

Contribution à l'étude de la glande salivaire des rongeurs. Etude histologique et Expérimentale chez le rat Albinos.
Sond. Zeitsch. mikr. anat. Forsch. 71/3 - 364 - (1964).

30 - GABE M. -

Techniques Histologiques.
Masson Cie Paris (1968).

31 - GABE M. -

Conditionnement hormonal de la morphologie des glandes sus-parotidiennes chez le rat Albinos.
C.R. Soc. Biol. 149 - 223 - (1955).

32 - GANTER P. - JOLLES G. -

Histochimie
Gauthier-Villars Paris (1969)

33 - GARNIER C. -

De quelques détails cytologiques concernant les éléments séreux des glandes salivaires du rat.
Biblio. Anat. 7-8 - 217 - (1899).

34 - GEGENBAUR C. -

Manuel d'anatomie comparée.
Reinwald - Cie - Paris (1874).

35 - GIACOMINI C. -

Annotazioni sull'anatomia del Nero.
Atti. d. R. Acad. Sc. Torino XXII - (1887).

36 - GOSSELIN -

Recherches sur les glandes lacrymales.
Arch. Gen. Med. 4/3 - 262 (1843).

37 - GRAFFIN A.L. -

Histological observations upon the porphyrin-excreting Harderian gland of the albino rat.
Am. J. Anat. 71 - 43 - (1942).

38 - GRASSE P.P. -

Traité de Zoologie.
Masson Cie Paris - t XII - (1948).

39 - GRUJIC M. -

Contribution à l'histologie de la glande de Loewenthal.
Thèse - Nancy n° 102 (1931).

40 - GUIDONI P. -

Embryologie.
Doin Paris (1968).

41 - GUYESSE - PELISSIER A. -

Etude des cellules de la glande Sus-parotidienne du rat blanc.
C.R. Ass. Anat. 18 - 243 (1923).

42 - HARDER J. -

Glandula nova lachrymalis unacum ductu excretorio in cervis et damis...
ab J. Hardero detecta et descripta.
Acta Erudicorum publicata Lipsiæ - II - 49 - (1694).

43 - HENLE J. -

Handbuch der Systematischen Anatomie des Menchen.
Braunschweig - II - 730 - (1873).

44 - ITO T. - SHIBAZAKI M. -

Etude en microscopie optique de la glande lacrymale humaine.
Arch. Histo. Jap. 25/2 - 117 - (1964).

45 - KAMOCKI W. -

Ueber die Sogenaunte Harder'sche Drüse der Näger.
Biol. Zentralb. II - 709 - (1882).

46 - KANEKO H. -

Histological and Cytological studies on human tracheal glands.
Arch. Histo jap. 24/2 - 155 (1964).

47 - KANWAR K.CH. -

Morphological and cytochemical studies ont the harderian glands
of the rat.
Cellule - 61 - 129 - (1960-61).

48 - KRAUSE W. -

Ueber die Drüsen der Conjunctiva.
Zeitsch. f. Rat. Med. 2/4 - 337 - (1854).

49 - KUHNEL W. -

Vergleichende, Histologische, Histochemische und Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Tränendrüsen.

a. 1 : Kaninchen und Katze
Z - Zellforsch. 85 - 408 (1968)

b.ibid. 2 : Ziege
Z - Zellforsch. 86 - 430 (1968)

c.ibid. 3 : Schaf
Z. Zellforsch. 87 - 31 - (1968)

d.ibid. 4 : Hund
Z Zellforsch. 88 - 23 - (1968)

e.ibid. 5 : Rind
Z Zellforsch. 87 - 504 - (1968)

f.ibid. 6 : Menschliche Tränendrüse
Z. Zellforsch. 89 - 550 (1968)

50 - KUHNEL W. - BURGER G. -

Cytochemische lokalisation Einiger Hydrolasen in drei orbital drüsen des Kaninchen.
Histochemie 20/1 (1969).

51 - LAFFAY A. -

Recherches sur les glandes lacrymales et leur innervation.
Thèse Bordeaux n° 43 - (1896).

52 - LEMASSON C. - RENARD G. - SARRAUX H. -

Anatomie de l'oeil et de ses dérivés.
Masson Cie Paris (1965).

53 - LEPOIVRE M. - RAISON J. -

Manifestations à distance, d'origine bucco-dentaire.
Prelat - Paris (1961).

54 - LOEWENTHAL N. -

A propos des glandes infra-orbitaires.
J. Anat. et Physio. 35 - 130 - (1899).

55 - LOEWENTHAL N. -

Nouvelles recherches sur la glande sous-orbitaire.
Biblio. Anat. 18/6 - 257 (1909).

56 - LOEWENTHAL N.-

Nouvelles recherches sur les glandes sous-orbitaires, orbitaires externe et lacrymale.

a - Biblio. Anat. 19 - 101 - (1910) et
b - Biblio. Anat. 19 - 301 - (1910).

57 - LOEWENTHAL N. -

Nouvelles contributions à l'étude des glandes de l'orbite.
Georg Cie - Genève - (1916).

58 - LOEWENTHAL N. -

Des mitochondries de l'epithelium de la glande sus-parotidienne du rat blanc.
Arch. Anat. Histo. Embr. 6 - 321 (1926 -27).

59 - LUTZ A. -

Beitrage zur Kenntniss der Drüsen der dritten Angenlides.
Zeitschr. f. Tiermed. III 2 - 129
et 3 - 181 (1899).

60 - Mc LEOD J. -

Sur la structure de la glande de Harder du canard domestique.
Arch. Biol. I - 45 (1880).

61 - Mc LEOD J. -

Note sur le squelette cartilagineux de la glande de Harder du mouton.
Arch. Biol. I - 57 (1880).

62 - MANN I.C.

The development of the human eye.
University press - Cambridge (1928).

63 - MANZ W. -

Ueber neue eigenthumliche Drüsen am Cornealrande ünd uber den Bau der limbus conjunctivae.
Zeitsch. f. Rat. Med. V - 122 (1859).

64 - MILNE EDWARDS H. -

Leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée de l'homme et des animaux.
Masson Cie XII - 103 (1876-77).

65 - MÜLLER H.B. -

Dis postnatale Entwicklung der Harderschen Drüse der weissen Ratte.
I - Lichmikroskopische Befunde.
Z Zellforsch - 100 - 421 - (1969).

66 - MULON P. DUBOC T.M.E. -

Les secrétions de la glande de Harder du lapin.
C.R. Soc. Biol. 41 - 1376 (1924).

67 - NIKIFOROVA E. - COLAKOV M. -

Growth and differentiation of the epithelium of the lacrimal gland by means of Transplantation in diffusion chambers.
Folia Medica (en Russe) 11/2 (1969).

68 - OMULECKA D. -

The golgi apparatus in the lacrimal gland of the rabbit.
Ophtalmologica (Bâle) 144/3 - (1962).

69 - ORZALESI N. - RIVA A. -

Ultrastructure of the human lacrimal gland. A histochemical and electron microscope study.
Proc. 21° Int. Congress ophtalm. Amsterdam - 1335 (1970).

70 - ORZALESI N. - RIVA A. - TESTA F. -

Fine structure of human lacrimal gland.
I - the normal gland
J. Submicr. Cytol. 3 - 283 - (1971).

71 - PERRIER E. -

Eléments d'anatomie comparée.
Baillère Paris (1893).

72 - PETERS A. -

Beiträge zur Kenntniss der Harders'chen Drüsen.
Arch. f. mikr. Anat. 36 - 192 - (1890).

73 - PETIT (F. POURFOUR du...). -

Mémoire sur plusieurs découvertes faites dans les yeux de l'homme, des animaux à quatre pieds, des oiseaux et des poissons.
Mem. Acad. R. des Sc. 69 - (1726).

74 - PETIT (F. POURFOUR du...). -

Description anatomique de l'oeil du coq d'Inde.
Mem. Acad. R. des Sc. 60 - (1735).

75 - PIERSOL G. -

Beiträge zur Histologie der Harders'chen Drüsen der Amphibien.
Arch. f. mikr. Anat. 29 - 594 - (1887).

76 - PILLET A. - Melle BIGNON . -

Sur la glande lacrymale d'une Tortue géante.
Bull. Soc. Zool. Fr. 10/1 - 60 - (1885).

77 - PILLET A. -

La glande de Harder du chameau.
Bull. Soc. Zool. Fr. 10/1 - 349 - (1885).

78 - POIRIER P. - CHARPY A. -

Traité d'anatomie humaine.
Masson Cie - V/2 - (1912).

79 - POPOFF N. -

Les glandes acineuses simples de la conjonctive chez le foetus humain.
Arch. Anat. Histo. Embr. 11 - 184 (1930).

80 - PRINCE J.M. -

Comparative anatomy of the eye.
Thomas - Springfield U.S.A. (1956).

81 - PRINCE J.M.- DIESEN C.D. - EGLITIS I. - RUSKELL G.L. -

Anatomy and histology of the eye and orbit in domestic animals.
Thomas - Springfield - U.S.A. (1960).

82 - PUGLISI ALLEGRA S. -

Studio della ghiandola lagrimale.
Arch. Ital. Anat. e Embr. III - 298 - (1904).

83 - ROCHON DUVIGNEAUD -

Note sur l'anatomie de l'orbite.
Arch. opht. 23 - 796 - (1903).

84 - ROTHWELL B. - WIGHT P.A.L. - BURNS R.B. - MACKENZIE G.M. -

The Harderian glands of the domestic fowl.
III - Ultrastructure.
J. Anat. 112/2 - 233 - (1972).

85 - ROUVIERE M. -

Anatomie humaine descriptive et topographique.
Masson Cie - Paris - (1927).

86 - RUSKELL G.L. -

Changes in nerve Terminals and acini of the lacrimal gland and changes in secrétion induced by autonomic denervation.
Z. Zellforsch. 94/2 - (1968).

87 - SAPPEY P.C. -

Recherches sur les glandes des paupières.
Gaz Med. Paris - 33 - 34 - (1853).

88 - SARDEMAN E. -

Zur Anatomie der Thränendrüse.
Preissch. Freib. in Brisgan (1884).

89 - SCOTT B.L. - PEASE D.C. -

Electron microscopy of the salivary and lacrimal glands of the rat.
Amer. J. Anat. 104 - 115 - (1959).

90 - SIEBOLD K. STANNIUS H. -

Nouveau manuel d'anatomie comparée.
Roret Paris - t II - (1849).

91 - STAMMER A. -

Comparative examinations on structure and innervation of the Harder gland.
Acta Biol. Acad. Sc. Hung. Suppl. 4 (1964).

92 - SUAREZ-NUÑEZ J.A. - SOSA-TOLOSA A. -

Vascularizacíon de la glandula lagrimal.
Arch. Soc. Opthalm. Hisp. Amer. 24/1 - (1964).

93 - TADDEI D. -

Contributo alla conoscenza istofisiologica della ghiandola dell' Harder del coniglio.
Arch. per le Scienze Med. 24/3 - 319 - (1900).

94 - TEIR M. -

Experimental alteration of the cell size and mitotic activity in the outer orbital gland of the white rat.

a. I - Pathophysiological investigations
Soc. Sci. Fennica Commentationes Biol. 13/1 - 1 - (1951)

b.ibid. IV - Influence of single dose roengen irradiation.
Actua. Pathol. Microbiol. Scand. 32 - 337 - (1953)

c.ibid. avec SUNDELL B.
VIII - Influence of extirpation and of intra-abdominal implantation of outer orbital gland tissue.
Actua. Pathol. Microbiol. Scand. 32 - 493 - (1953).

95 - TEIR M. -

Ueber Zellteilung und kernklassenbildung in der glandula orbitalis externa der Ratte.
Actua. Pathol. Scand. Suppl LVIII (1944).

96 - TERSON A. -

La glande lacrymale et les glandes acineuses de la conjonctive .
Arch. Opht. 12 - 745 - (1892).

97 - TERSON A. -

Les glandes lacrymales, conjonctivales et orbito-palpébrales.
L'ablation des glandes lacrymales palpébrales.
Thèse Paris n° 50 (1892).

98 - TESTUT C. -

Traité d'anatomie humaine.
Doin Paris III (1899).

99 - THIERY G. -

Communication sur la fixation en microscope électronique.
C.R. 7° Congrès M.E. Grenoble p. 393 - (1970).

100 - TILGNER S. -

Zur Morphologie der Harderschen Drüse der Ratte.
Z. Versuchstierk. 10/4 - 189 - (1968).

101 - TILLAUX P. -

Note sur la structure de la glande lacrymale chez l'homme et chez quelques vertébrés.
Gaz. Med. Paris 15 - 254 - (1860).

102 - TINEL J. -

Le système nerveux végétatif
Masson Cie - Paris - (1937).

103 - VIDIC B. -

Structure and cytochemistry of the acinar cell in the rat maxillary gland.
Am. J. Anat. 137/1 - 103 - (1973).

104 - VIDIC B. TAYLOR J. -

The structure of the acinar cell and its relationship to the nerve Terminals in the lateral nasal gland of the rat.
Arch. Histol. jap. 34/5 - 449 - (1972).

105 - VOGT - YUNG E. -

Traité d'anatomie comparée pratique.
Reinwald Cie Paris - t II - (1894).

106 - WALKER R. -

Age changes in the rat's extraorbital lacrimal gland.
Anat. Rec. 132/1 - 49 - (1958).

107 - WENDT E.C. :

Ueber die Harders'che Drüse der Saengethiere.
Diss. Inaug. Strasbourg (1877).

108 - WIGHT P.A.L. - BURNS R.B. - ROTHWELL B. - MACKENZIE G.M. -

The harderian gland of the domestic fowl.

a. I - Histology with reference to the genesis of plasma celles and Russel bodies.
J. Anat. 110 - 307 - (1971).

b. ibid II - Histochemistry
J. Anat. 110 - 323 - (1971).

109 - WOLFRING -

Zur Lehre von deu Lidknörpel Drüsen
Wietznik opht. 1 - (1885).

110 - WOODHOUSE M.A. - RHODIN J.A.G.

The ultrastructure of the Harderian gland of the mouse with particular reference to the formation of its secretory product.
J. Ultr. Res. 9 - 76 - (1963).

111 - YAMAUCHI A. - BURNSTOCK G. -

Nerve-myoepithelium and nerve - glandular contacts in the lacrimal gland of the Sheep.
J. Cell. Biol. 34/3 - 917 - (1967).

112 - ZEIGEL R.F. - DALTON A.J. -

Speculations based on the morphology of the golgi systems in several types of protein secreting cells.
J. Cell. Biol. 15 - 45 - (1962).

Vu, le Président de Thèse

M. le Professeur R. COUJARD

Vu, le Doyen de la Faculté

PITIE-SALPETRIERE

M. le Professeur CASTAIGNE

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET